
EVALUACIÓN DE ALGUNAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA (Influencia de antagonistas opiáceos y acamprosato)

*Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias Nº 35
Madrid, Diciembre de 2002*



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

**EVALUACIÓN DE ALGUNAS ESTRATEGIAS
EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA**

(Influencia de antagonistas opiáceos y acamprosato)

Informe de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias N° 35
Madrid, Diciembre de 2002



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-02-020-0
I.S.B.N.: 84-95463-16-4
Depósito Legal: M-53368-2002

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

O.T. 33193

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección AETS:

José Luis de Sancho

Elaboración y redacción:

Carmen Bouza Álvarez

M.^a de los Ángeles Magro de la Plaza

Juan José Romero Martínez

José María Amate Blanco

Documentación y difusión:

Antonio Hernández Torres

M.^a Antonia Ovalle Perandones

Antonio Perianes Rodríguez

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo
«Evaluación de algunas estrategias en el tratamiento de la dependencia alcohólica»
(Influencia de antagonistas opiáceos y acamprosato)
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2002

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Índice

	Pág.
RESUMEN	7
INAHTA STRUCTURED ABSTRACT	9
GLOSARIO	11
INTRODUCCIÓN	13
OBJETIVO	15
MÉTODOS	17
Criterios de inclusión	17
Historial de búsqueda	17
Selección de los estudios	18
Análisis de la calidad metodológica y de la evidencia científica	19
RESULTADOS	21
Antagonistas opiáceos	21
Estudios incluidos. Descripción	21
Naltrexona	21
Análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos	22
Análisis de resultados: Eficacia	24
Tratamiento con naltrexona a corto plazo	24
Recaída	24
Abstinencia	26
Cuantía del consumo de alcohol	27
Parámetros biológicos	29
Compulsión (craving)	30
Cumplimiento. Tasa de retención en el estudio	31
Tratamiento con naltrexona a medio plazo	32
Tratamiento con naltrexona a largo plazo	32
Análisis de resultados: Seguridad. Efectos adversos	33
Naltrexona frente a nefazodona	34
Naltrexona frente a acamprosato	34
Nalmefeno	35
Acamprosato	37
Análisis de la calidad metodológica	38
Resultados	38
Abstinencia continua	39
Abstinencia acumulada	40
Marcadores biológicos	42
Compulsión (craving)	42
Cumplimiento	43
Efectos adversos	44

	Pág.
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	55
Generales	55
Específicas de los antagonistas opiáceos	56
Específicas de acamprosato	56
Naltrexona frente a acamprosato	57
BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXO I. ANTAGONISTAS OPIÁCEOS	63
ANEXO II. ACAMPROSATO	91
ANEXO III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	113

Resumen

Antecedentes

La dependencia alcohólica es una condición multifactorial en la que pueden concurrir elementos de diversa naturaleza, factores genéticos, psicológicos, sociales y ambientales que inclinan progresivamente al paciente al consumo del alcohol hasta instalarlo en el abuso, con su correspondiente rémora de comorbilidades médicas y psiquiátricas. Paralelamente, los abordajes para su tratamiento pueden responder a objetivos tan distintos como: prevenir la aparición o progresión de las morbilidades asociadas, prevenir la marginalidad o propiciar la integración familiar, laboral y social del paciente. Los nuevos conocimientos de la neurobiología de esta dependencia, que relacionan la compulsión o *craving* con disfunciones neuronales específicas, han abierto una nueva línea farmacoterapéutica centrada en revertir tales alteraciones⁶. Este nuevo enfoque se sustenta en los fármacos denominados *anticraving*, cuyos máximos exponentes son: por una parte, la naltrexona o, accesoriamente, su homólogo metilénico, el nalmefeno, y, por otra, el acamprosato.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de los antagonistas opiáceos y del acamprosato en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Métodos

Revisión sistemática de la literatura médica desde enero de 1990 hasta septiembre de 2002.

Estrategia de búsqueda: búsqueda electrónica en Medline, CINAHL y Embase (Pollution and Toxicology), todas ellas en WebSPIRS 4.30, SilverPlatter, y en el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados. Asimismo, se han examinado las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos.

Criterios de selección

Ensayos clínicos con asignación aleatoria y estudios clínicos prospectivos y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de uno o más antagonistas opiáceos y del acamprosato en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Recopilación y análisis de datos

Los datos fueron obtenidos y evaluados por dos revisores que actuaron de manera independiente. Los datos correspondientes a variables dicotómicas se analizaron teniendo en cuenta a la población por intención de tratar mediante la OR de Peto con intervalo de confianza del 95%. Los correspondientes a variables continuas se analizaron mediante las Diferencias Ponderadas de Medias con intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Los principales resultados son los siguientes:

Naltrexona:

- Los estudios que evalúan el empleo de naltrexona en el tratamiento de la dependencia alcohólica son, en general, de buena calidad, aunque, en ocasiones, el tamaño muestral es reducido.
- El tratamiento ambulatorio con naltrexona parece ser eficaz, reduciendo el consumo de alcohol en los pacientes con dependencia alcohólica, aunque no modifica significativamente la tasa de abstinencia.
- Los beneficios del tratamiento se han mostrado estadísticamente significativos en las siguientes medidas de eficacia: tasa de recaídas, tanto durante la fase de tratamiento activo como en la fase de seguimiento; tiempo hasta la recaída; porcentaje de días de ingesta; días de ingesta abundante; número de

consumiciones estándar por día de ingesta; consumo total, y parámetros biológicos.

d) Existen datos que sugieren que naltrexona puede reducir el grado de compulsión o *craving*. Sin embargo, la evaluación de esta variable presenta importantes limitaciones metodológicas.

e) Los efectos de naltrexona persisten mientras dura el tratamiento activo, pero van decayendo progresivamente a lo largo del período de seguimiento, hasta que terminan por desaparecer.

f) La literatura consultada no ofrece datos suficientes para establecer la eficacia y seguridad de naltrexona en pacientes con polidependencia.

g) Naltrexona parece ser aceptablemente tolerada, sin que los efectos adversos reduzcan significativamente la tasa de retención en los estudios analizados.

h) Los estudios analizados no ofrecen la evidencia científica necesaria para evaluar el impacto del tratamiento con naltrexona sobre la calidad de vida relacionada con la salud y el grado de satisfacción de los pacientes. Asimismo, dada su breve duración, ninguno de ellos ha sido capaz de medir los efectos de naltrexona sobre la incidencia de complicaciones secundarias a la ingesta alcohólica.

Nalmefeno:

La valoración de la eficacia y seguridad de nalmefeno está claramente limitada por el escaso tamaño muestral de los estudios realizados.

Acamprosato:

1. Los ensayos de acamprosato tienen, en conjunto, un adecuado tamaño muestral y buena calidad metodológica.

2. Dichos estudios, llevados a cabo en ámbito ambulatorio, muestran un efecto significativamente favorable al acamprosato en relación con el placebo en sujetos con dependencia alcohólica que son sometidos previamente a un proceso de desintoxicación.

3. Existe un buen grado de evidencia sobre su eficacia para aumentar la tasa de la abstinencia continua y los días de abstinencia acumulada.

4. Los beneficios del tratamiento son significativamente superiores en los estudios de mayor duración y dicha superioridad se mantiene durante el período de seguimiento.

5. Existen datos que sugieren que puede reducir el *craving* aunque la evaluación de esta variable presenta importantes limitaciones.

6. Existen datos que sugieren un efecto favorable sobre la GGT.

7. Es un fármaco bien tolerado y con pocos efectos secundarios. Sin embargo, las tasas de cumplimiento con el tratamiento son sólo moderadas.

8. Los estudios analizados no ofrecen la evidencia científica necesaria para evaluar el impacto del tratamiento con acamprosato sobre la calidad de vida relacionada con la salud y el grado de satisfacción de los pacientes. Tampoco se han estimado los efectos del fármaco sobre la morbilidad asociada a la dependencia alcohólica.

INHATA Structured Abstract

TITLE: «ASSESSMENT OF THERAPEUTIC STRATEGIES FOR ALCOHOL DEPENDENCE: OPIOID ANTAGONISTS AND ACAMPROSATE».

Author(s): Bouza Álvarez C, Magro de la Plaza MA, Romero Martínez JJ, Amate Blanco JM. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Amate JM. **Technology:** Pharmacotherapy for alcohol dependence. **MeSH keywords:** Alcohol related disorders, alcohol drinking, alcoholism, therapy, drug therapy. **Other Keywords:** Alcohol dependence, opioid antagonists, narcotic antagonist, naltrexone, nalmefene, acamprosate. **Date:** December 2002. **Pages:** 114. **References:** 70. **Price:** 9 euros. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **Summary:** Yes. **ISBN:** 84-95463-16-4.

Background: Alcohol dependence is a multifactorial condition involving elements of a diverse nature, namely, genetic, psychological, social and environmental factors that progressively incline the patient towards alcohol consumption until he/she becomes entrenched in a pattern of abuse, with its corresponding burden of medical and psychiatric co-morbidities. At the same time, therapeutic approaches may respond to goals as divergent as preventing the appearance or progress of related morbidities, preventing marginalisation, or fostering patients' integration into the family, workplace and society. New neurobiological insights into this dependency, which link the associated craving to specific neuronal dysfunctions, have opened up a new pharmacotherapeutic line focused on reversing such disorders. This new approach relies on the so-called anti-craving drugs, the best examples of which are: on the one hand, Naltrexone or, additionally, its methylene analogue, Nalmefene; and on the other, Acamprosate.

Purpose of assessment: To evaluate the efficacy and safety of opioid antagonists and acamprosate in the treatment of alcohol dependence.

Methods: Systematic review of medical literature, from January 1990 to September 2002. **Search strategy:** Electronic search covering: Medline, CINAHL and Embase

(Pollution and Toxicology), using SilverPlatter WebSPIRS 4.30; and the Cochrane Controlled Trials Register. In addition, bibliographic references cited in the papers so obtained were also examined. **Selection criteria:** Randomised clinical trials and prospective clinical case-control studies that assess the efficacy and safety of one or more opioid antagonists or acamprosate in the treatment of alcohol dependence. **Data collection and analysis:** Data were abstracted and evaluated independently by two reviewers. The data were extracted on an intention-to-treat basis. The dichotomous outcomes were analysed using Peto's odds ratio (OR) with 95% confidence interval; and continuous outcomes, using weighted mean difference with 95% confidence intervals.

Cost/economic analysis: No. **Expert opinion:** No.

Results: A total of 36 eligible studies were identified for inclusion in this review. Twenty studies compared naltrexone with placebo or a reference group without medication; two compared nalmefene with placebo, thirteen evaluated acamprosate and one study compared naltrexone and acamprosate. Thirty-four studies were randomised controlled simple or double-blinded trials and two were prospective controlled trials without randomisation. The principal findings were as follows:

Naltrexone:

1. Studies evaluating Naltrexone-based treatment of alcohol dependence were, in general, of good quality though at times the sample size was small.
2. Ambulatory treatment with Naltrexone seems to be effective, reducing alcohol consumption in patients with alcohol dependence, though not significantly modifying the abstinence rate.
3. The benefits of treatment proved statistically significant in the following measures of efficacy: relapse rate, during both the active treatment and follow-up phases; time to relapse; percentage of drinking days; days of heavy drinking; number of standard drinks per drinking

day; total consumption; and biological parameters.

4. There are data to suggest that Naltrexone may reduce the degree of craving. Nevertheless, assessment of this variable poses important methodological limitations.

5. Naltrexone's effects persist while active treatment is under way, thereafter gradually declining over the follow-up period and ultimately disappearing altogether.

6. The literature consulted did not yield sufficient data for ascertainment of Naltrexone's efficacy and safety in patients with multidependence.

7. Naltrexone seems to be acceptably tolerated without adverse effects significantly reducing the retention rate in the studies analysed.

Nalmefene:

Assessment of the efficacy and safety of Nalmefene was clearly limited by the scant sample size of the studies undertaken.

Acamprosate:

1. Overall, Acamprosate trials possessed an adequate sample size and displayed good methodological quality.

2. Such studies, conducted in an ambulatory setting, show an effect significantly favourable to Acamprosate versus placebo in alcohol-dependent subjects who previously underwent a process of detoxification.

3. There is a good degree of evidence as to the drug's efficacy in raising the continuous abstinence rate and cumulative period of abstinence.

4. Treatment benefits were significantly superior in longer-term studies and this superiority held across the follow-up period.

5. Although there are data to suggest that Acamprosate may reduce craving, assessment of this variable entails important limitations.

6. There are data to suggest a favourable effect on gamma-glutamyl transferase (GGT).

7. It is a well-tolerated drug with few side effects. However, treatment compliance rates were only moderate.

Recommendations/Conclusions: his review has shown convincing evidence from good quality randomised controlled trials and prospective controlled clinical trials that naltrexone and acamprosate are moderately effective therapies for alcohol dependence. However, questions remain about the optimal duration of treatment; the type of patients who will benefit most from a specific drug; the impact of treatments on patients' health-related quality of life and degree of satisfaction. Similarly, no evaluation was made of their effects on alcohol-dependence-related morbidity. In addition, further studies are needed to evaluate the appropriate selection of patients and to understand the relationship of pharmacotherapy to patient heterogeneity. Psychosocial interventions require more standardization and better reporting and the relationship of pharmacotherapy to these interventions needs to be better understood. Common outcome measures need to be standardized both in their definition and the way they are assessed. Studies should be made over longer time periods to establish the efficacy of both groups of drugs as maintenance treatments. Effectiveness studies are needed to establish the benefit of naltrexone and acamprosate in common clinical settings. In addition, future studies should examine ways to enhance both medication compliance and study retention.

Glosario

AA: Alcohólicos Anónimos
ANG: Analog Craving Scale
AST: Aspartato Amino Transferasa
ALAT: Alanina Amino Transferasa
AUQ: Alcohol Urges Questionnaire
BDI: Beck Depression Inventory
CAD: Días de abstinencia acumulada
CDT: Transferrina Deficiente en Carbohidratos
fl: femtolitro (μm^3)
GGT: Gamma Glutamil Transferasa
OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale
MAST: Michigan Alcoholism Screening Test
SADQ: Severity of Alcohol Dependence Questionnaire
VCM: Volumen Corpuscular Medio

Introducción

La consideración del alcoholismo ha evolucionado tan profundamente, desde el concepto moralista victoriano hasta el patológico de nuestros días, que hasta el propio término ha desaparecido de la Clasificación Internacional de Enfermedades, que en su novena revisión lo sustituye por el de *síndrome de dependencia alcohólica* y para cuyo diagnóstico se aplican algunos criterios netamente neuroconductivos⁴⁶.

La dependencia alcohólica es una condición multifactorial en la que pueden concurrir elementos de diversa naturaleza, factores genéticos, psicológicos, sociales y ambientales que inclinan progresivamente al paciente al consumo del alcohol hasta instalarlo en el abuso, con su correspondiente rémora de comorbilidades médicas y psiquiátricas. Paralelamente, los abordajes para su tratamiento pueden responder a objetivos tan distintos como: prevenir la aparición o progresión de las morbilidades asociadas, prevenir la marginalidad o propiciar la integración familiar, laboral y social del paciente.

En España, en torno a un 10% de la población adulta presenta patrones de consumo abusivo y un 2% de la misma podría cumplir criterios diagnósticos de dependencia alcohólica⁵². Se trata de un grave problema de salud pública que ejerce impactos notables, aunque difíciles de cuantificar, en los ámbitos familiar, laboral y social, así como en el consumo de recursos sanitarios¹¹.

El consumo de alcohol, regularmente y durante períodos prolongados, desencadena mecanismos neuroadaptativos de reversión lenta y difícil que contribuyen a reforzar el consumo y cuyas bases bioquímicas, intensamente estudiadas en los últimos años, están alumbrando nuevos enfoques fisiopatológicos y terapéuticos del problema.

Los efectos agudos y crónicos del etanol se relacionan con diversos sistemas centrales de neurotransmisión: serotoninérgico, opiode, dopaminérgico y, muy especialmente, gabaérgico y glutamatérgico⁶. La compleja constelación de mecanismos moleculares y celulares involucrados ha ampliado la panorámica desde la que abordar el estudio de la dependencia alcohólica y señalar nuevas dianas para su tratamiento.

Durante años, el tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica se ha orientado a prevenir el refuerzo positivo, *recompensa*, mediante agentes aversivos como el disulfiram o la cianamida cálcica.

Las benzodiazepinas y otros sedantes se han utilizado para mitigar los síntomas de la supresión y posibilitar la desintoxicación alcohólica, pero sus efectos secundarios limitan la administración prolongada que exige el tratamiento de la dependencia.

Dada la influencia del alcohol sobre la liberación de dopamina en el *nucleus accumbens*, y el papel que se atribuye a este transmisor en el refuerzo positivo de las sustancias de abuso, se investigan los efectos de agonistas y antagonistas que ya se venían utilizando con otras indicaciones neurológicas. Así, el tiapride, antagonista D₂, ansiolítico y neuroléptico atípico que reduce los síntomas de supresión alcohólica, ha sido autorizado para el tratamiento del alcoholismo tanto crónico como agudo; mientras la bromocriptina sigue siendo objeto de estudio.

Más complejo aún viene siendo el estudio de las vías serotoninérgicas dada la variedad de subtipos de receptores de la serotonina. Inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, sertralina o citalopram, o bien agonistas diferentes como buspirona u ondansetron, se encuentran en fases de investigación incipientes en las que vienen ofreciendo resultados contradictorios.

Sin embargo, los nuevos conocimientos de la neurobiología de esta dependencia, que relacionan la compulsión o *craving* con disfunciones neuronales específicas, han abierto una nueva línea farmacoterapéutica centrada en revertir tales alteraciones⁶. Este nuevo enfoque se sustenta en los fármacos denominados *anticraving*, cuyos máximos exponentes son: por una parte, la naltrexona o, accesoriamente, su homólogo metilénico, el nalmefteno, y, por otra, el acamprosato.

La naltrexona es conocida de antiguo como antagonista opiáceo, pero la ampliación de sus indicaciones al tratamiento de la dependencia alcohólica ha sido mucho más reciente. Si bien su mecanismo de acción no se conoce en profundidad, parece consecuente con

el conocido antagonismo competitivo sobre los receptores opioides que, a su vez, bloquea la liberación de dopamina inducida por el alcohol. El efecto observado es la tendencia a disminuir la autoadministración de alcohol tanto en animales como en humanos, los cuales manifestaban un menor efecto gratificante del alcohol y una menor compulsión hacia su consumo⁶³. En esta línea, la FDA autorizó en 1999 su empleo en el tratamiento de la dependencia alcohólica, inserto en un programa normalizado de apoyo psicoterapéutico.

El acamprosato, acetilhomotaurinato cálcico, es un derivado simple del aminoácido esencial taurina y muestra semejanza estructural con los aminoácidos que activan los receptores de glutamato. Los estudios experimentales apuntan que el acamprosato ejerce una actividad agonista sobre receptores GABA y antagonista sobre los NMDA, lo que explicaría una reducción de la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central que sobreviene con la supresión del alcohol. La comercialización del acamprosato se ha autorizado en los países europeos pero no así en los EE.UU., donde, pese al primer informe favorable del correspondiente comité asesor, la FDA la ha denegado en junio de 2002 argumentando discrepan-

cias entre los ensayos clínicos realizados en Europa y en los EE.UU.

En conjunto, los diferentes tratamientos de la dependencia alcohólica se vienen sustentando en la combinación de pautas farmacológicas, con programas de rehabilitación psicosocial. Los planteamientos farmacoterapéuticos se ajustan a alguno de los enfoques apuntados más arriba, en ocasiones combinando varios entre sí, y frecuentemente asociados a otros fármacos coadyuvantes para el tratamiento de síntomas o morbilidades concurrentes. En general, los resultados son discretos, poco concluyentes y en muchos casos contradictorios, lo que contribuye a explicar la variabilidad en la percepción de los diversos tratamientos.

En los EE.UU., sólo disulfiram y naltrexona están autorizados para el tratamiento de la dependencia alcohólica, mientras que en los países europeos se ha aprobado un mayor número de medicamentos con esta indicación, siendo naltrexona y acamprosato los que despiertan más interés clínico⁸. Los resultados del empleo de ambos bajo diversas pautas de tratamiento, generalmente en asociación a los programas psicoterapéuticos habituales, son objeto de valoración en el presente informe.

Objetivo

Determinar la eficacia relativa de los antagonistas opiáceos y de acamprosato para reducir o evitar la ingesta alcohólica en pacientes con el diagnóstico de dependencia alcohólica.

dan o no ser concurrentes con la dependencia alcohólica cuyo tratamiento se estudia. Para evitar repeticiones en el texto, se advierte que, en coherencia con el criterio que se suele aplicar en los estudios revisados, la mención a tales dependencias no debe considerarse extensiva a la dependencia nicotínica.

Advertencia

A lo largo del presente informe se menciona la posibilidad de que otras dependencias pue-

Métodos

Criterios de inclusión

• **Tipo de estudios:** Ensayos clínicos con asignación aleatoria y estudios clínicos prospectivos controlados y publicados en los que se comparan los resultados del tratamiento con antagonistas opiáceos o con acamprosato, con los de placebo u otro tratamiento farmacológico administrado por vía oral, y que satisfacen los siguientes criterios:

- Incluyen a más de 10 sujetos.
- La duración del tratamiento activo es de al menos dos semanas.
- Existe un grupo control de comparación.
- La publicación presenta datos clínicos primarios relevantes.
- Los resultados se presentan en forma de datos cuantitativos.

• **Tipo de participantes:** Adultos (edad igual o superior a 18 años) con dependencia alcohólica activa en los que el diagnóstico ha sido establecido siguiendo los criterios aceptados internacionalmente.

• **Tipo de intervención:**

- Antagonistas opiáceos.
- Acamprosato.

• **Tipo de medidas de resultado:** Los parámetros primarios para la evaluación de la eficacia y seguridad empleados han sido los siguientes:

- Variables dicotómicas:*
 - Número de pacientes que permanecen abstinentes.
 - Número de pacientes que sufren una recaída.
 - Grado de cumplimiento o adherencia al tratamiento.
 - Muerte o efectos adversos graves.
 - Número de retiradas prematuras del estudio debido a la presencia de efectos adversos.

2. *Variables continuas:*

- Tiempo hasta la primera ingesta alcohólica.
- Tiempo hasta la recaída.
- Porcentaje o número de días de ingesta alcohólica.
- Número de consumiciones estándar de alcohol.
- Número de episodios de ingesta alcohólica abundante.
- Compulsión o *Craving*.
- Consumo total de alcohol.

Historial de búsqueda

Para la identificación de los estudios se han empleado los siguientes términos.

Antagonistas opiáceos

MEDLINE

- «alcohol related disorders/all topical subheadings/all age subheadings»
- alcohol*
- «opioid antagonists or narcotic-antagonists/therapeutic use/all age subheadings»
- «alcohol dependence»
- «therapy»
- human
- randomized controlled trial
- controlled clinical trial
- PY=1990-2002
- opioid antagonist' or «narcotic antagonist» and («alcohol*»)
- «naltrexone»
- «nalmefene»

CINAHL

1. (alcoholism drug therapy in MJ)
2. «narcotic-antagonists-therapeutic use in MJ»
3. «alcohol dependence»
4. «naltrexone»
5. «nalmefene»
6. DT=CLINICAL TRIAL
7. PY=1990-2002

EMBASE

- #1 (acamprosate) and (alcohol*)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence)
- #3 (DT=ARTICLE)
- #4 (PY=1990- 2002)
- #5 (clinical trial)
- #6 (randomised controlled trial)

La estrategia de búsqueda detallada se describe en el Anexo III.

EMBASE

1. «alcohol dependence»
2. «alcohol dependence» and ((therapy) or (treatment))
3. «dependency-drug-therapy»
4. «alcohol-dependence»
5. «naltrexone-clinical trial
6. ((narcotic antagonists) or (opioid antagonists))
7. «Nalmefene-clinical-trial»
8. (DT=ARTICLE)
9. (PY=1990-2002)

Acamprosato

MEDLINE

- #1 (acamprosate) and (alcohol*)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence)
- #3 (TG=HUMAN)
- #4 (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL)
- #5 (PY=1990- 2002)
- #6 (PT=CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL)

CINAHL

- #1 (acamprosate) and (alcohol*)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence)
- #3 (PY=1990-2002)
- #4 (clinical trial)
- #5 (randomised controlled trial)

Selección de los estudios

Todas las referencias obtenidas en la búsqueda electrónica fueron evaluadas de manera independiente por dos revisores para determinar su grado de adecuación a los criterios de inclusión. Igualmente, se realizó una revisión manual de las referencias bibliográficas de diversos artículos para localizar otros estudios que pudieran cumplir los criterios de inclusión determinados.

En un primer paso se descartaron los estudios sin *abstract* disponible en las bases de datos electrónicas, los estudios no publicados de forma estructurada, los resúmenes de congresos y los estudios clínicos retrospectivos o prospectivos pero no controlados. En caso de diferencias de criterio se obtuvo el artículo original y se intentó lograr un acuerdo tras su lectura completa.

Asimismo, los artículos identificados que cumplieran los criterios de inclusión fueron examinados de forma exhaustiva e independiente por dos revisores experimentados en la extracción de datos para descartar duplicidad de publicación o redundancias y evaluar su grado de relevancia. Posteriormente, cada uno de los estudios seleccionados fue analizado de forma cualitativa atendiendo al diseño y capacidad para responder coherentemente al objetivo planteado.

Los estudios finalmente seleccionados se han sintetizado en diferentes tablas de evidencia que incluyen los siguientes datos:

- Diseño del estudio.
- Método empleado para la asignación aleatoria.
- Ámbito.

- Duración del tratamiento y período de seguimiento.
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Tamaño muestral.
- Intervención.
- Descripción de los tratamientos concomitantes.
- Características basales de la población de estudio.
- Medidas de resultado.
- Resultados.
- Grado de cumplimiento. Pérdidas y causas.
- Efectos adversos.

Se ha diseñado un formulario específico de recogida de datos para elaborar las tablas de evidencia.

Para sintetizar los resultados y obtener una medida global del efecto de los fármacos de estudio sobre las variables de interés se ha utilizado la técnica del metaanálisis. Para ello se ha tenido en consideración la homogeneidad de los estudios en cuanto al tipo de intervención, el ámbito en el que se ha realizado, las medidas de resultado empleadas, las características basales de las poblaciones estudiadas, el período de tratamiento activo y la duración de la fase de seguimiento.

El metaanálisis sólo incluye aquellos estudios en los que las variables de resultado se presentan de una forma comparable y que, tras la realización de los correspondientes análisis, muestran un suficiente grado de homogeneidad. Para su realización se ha empleado el software RevMan 4.1 (Cochrane Collaboration 2000). El modelo empleado ha sido el de efectos fijos. Las variables dicotómicas se han analizado mediante la Odds Ratio de Peto con intervalo de confianza del 95% teniendo en cuenta a la población por intención de tratar. Para el análisis de los resultados que emplean variables continuas se ha utilizado la Diferencia Ponderada de Medias con intervalos de confianza del 95%. En el caso de estas variables, para que un estudio pueda ser incluido en el metaanálisis la publicación debe aportar los resultados de la media y la desviación estándar.

Tanto las tablas de evidencia como los análisis estadísticos se han elaborado con información publicada de forma estructurada, excluyendo deliberadamente las publicaciones no estructuradas y los estudios no publicados. Respecto a este punto y a pesar de que

numerosas revisiones incluyen literatura gris, en el presente trabajo hemos decidido omitirlas para eludir los sesgos que pudieran derivarse de un menor rigor previsible por la falta de contrastación. De igual modo, tampoco se ha intentado contactar con los autores para evitar el sesgo producido por las diferencias de accesibilidad a los mismos. La posibilidad de sesgo de publicación se ha analizado mediante estudio de los gráficos correspondientes en RevMan 4.1.

Los datos utilizados han sido aquellos datos primarios presentados por los autores de forma cuantitativa y explícita. Sin embargo, en varios de los estudios incluidos que no describen de forma directa la tasa de abstinencia o de recaída, sino el tiempo hasta la primera ingesta alcohólica o la primera ingesta abundante, se ha obtenido cada una de las variables mediante el análisis de las curvas de supervivencia. Salvo en estos casos concretos, no se han modificado los datos primarios ni se incluyen otros datos omitidos por los autores en la publicación seleccionada.

Análisis de la calidad metodológica y de la evidencia científica

La calidad metodológica de los estudios ha sido evaluada con la escala de evaluación de la calidad de ensayos clínicos de Jadad²⁶, en la que se formulan tres preguntas:

1. ¿Se especifica el estudio como de asignación aleatoria a los grupos de tratamiento?
2. ¿Se especifica el estudio como ciego en la evaluación de los resultados?
3. ¿Se hace una descripción adecuada de abandonos y pérdidas?

Por cada respuesta «sí» se concede un punto, y por cada respuesta «no» cero puntos. Se añade un punto si se describe el método empleado para la aleatorización de los pacientes a los grupos de tratamiento (pregunta 1) y es apropiado, o si se describe el método para hacer el estudio doble ciego (pregunta 2) y es correcto. Por el contrario, se resta un punto si se describe el método empleado para la aleatorización y no es apropiado, o si se describe el método para hacer el estudio doble ciego y no es correcto. Con este régimen de calificación la puntuación de un estudio puede variar entre

0 y 5. Se considera que un estudio es de buena calidad si la puntuación es de 3 o mayor.

El grado de evidencia se ha establecido siguiendo los criterios de Hadorn²² diseñados

para evaluar la calidad de la evidencia de las publicaciones usadas para elaborar Guías de Práctica Clínica.

Tipo de estudio	Tipo de evidencia
1. Ensayos controlados, aleatorizados, multicéntricos, bien realizados que incluyan 100 o más pacientes 2. Ensayos aleatorizados controlados bien realizados con menos de 100 pacientes, en una o más instituciones 3. Estudios de cohortes bien realizados	A
4. Estudios de casos y controles bien realizados 5. Estudios pobremente controlados o no controlados 6. Evidencia conflictiva a favor de la recomendación	B
7. Opinión de expertos	C

Los niveles 1, 2 y 3 se refieren a buena calidad de la evidencia (A); los niveles 4, 5 y 6 se refieren a calidad de la evidencia con sesgos potenciales que pueden invalidar los resultados (B); el nivel 7 es el más vulnerable a sesgos potenciales (C).

Debe reseñarse que las puntuaciones obtenidas en la evaluación de la calidad metodológica se emplean únicamente como información descriptiva, puesto que a ninguno de los estudios se le ha asignado un peso determinado en la elaboración del metaanálisis, en función de dicha puntuación.

Resultados

Antagonistas opiáceos

Entre enero de 1990 y septiembre de 2002 se han localizado, en las bases de datos seleccionadas, 136 artículos con *abstract* disponible que incluyen las palabras clave naltrexona y dependencia alcohólica, de los que 39 son ensayos clínicos con asignación aleatoria y 2 estudios clínicos controlados. De ellos se incluyen en esta revisión los 27 que cumplen los criterios de inclusión predefinidos.

En cuanto al antagonista opiáceo nalmefeno, de los 22 artículos inicialmente localizados, tan sólo 2 cumplen los criterios de inclusión.

Estudios incluidos. Descripción

En esta revisión se incluyen los resultados de 23 estudios que analizan la eficacia de los antagonistas opiáceos, administrados por vía oral, en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Los resultados de varios de ellos han sido objeto de publicación en más de una ocasión, tal y como se muestra a continuación, por lo que en esos casos se ha decidido incluir sólo los artículos más completos y que proporcionan una mayor y más detallada información.

- Los resultados preliminares del estudio de Hersh²⁴ se publicaron como: Modesto-Lowe V, Burleson JA, Hersh D, Bauer LO, Kranzler HR. Effects of naltrexone on cue-elicited craving for alcohol and cocaine. *Drug Alcohol Depend* 1997; 49: 9-16.
- Los estudios de O'Malley^{43,44} han sido publicados también como: Jaffe AJ, Rounsaville B, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, O'Malley SS. Naltrexone, relapse prevention, and supportive therapy with alcoholics: An analysis of patient treatment matching. *Journal of Consulting Clinical Psychology* 1996; 64: 1044-53.
- El estudio de Oslin⁴⁸ ha sido parcialmente publicado como Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S. Tolerability of naltrexone in treating older alcohol-dependent patients. *Am J Addictions* 1997; 6 (3): 266-70.

- Los datos obtenidos en los estudios de Volpicelli^{66,67} han sido utilizados en Pettinatti H, Volpicelli JR, Pierce JD, O'Brien. Improving naltrexone response: An intervention for medical practitioners to enhance medication compliance in alcohol dependent patients. *J Addict Diseases* 2000; 19: 71-83.
- Los datos relativos a los efectos adversos obtenidos de los estudios de Hersh²⁴ y Kranzler³⁰ se publican combinados en el estudio de Oncken⁴⁵.

Por otro lado, debe reseñarse que:

- El estudio de O'Malley⁴⁴ consiste en la fase de seguimiento a los 6 meses de los pacientes participantes en el estudio de 1992⁴³.
- El estudio de Anton⁵ consiste en la fase de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio publicado por el mismo autor en 1999⁴.

Aunque en ninguno de estos estudios se practica intervención alguna, se ha decidido su inclusión por la posible relevancia clínica de los hallazgos obtenidos tras el período de tratamiento activo.

En las tablas 1, 2 y 3 del Anexo I se sintetizan las características principales de los estudios incluidos.

Según el tipo de intervención y la duración de la fase activa de tratamiento, los estudios incluidos investigan las siguientes comparaciones:

- Naltrexona:
 1. Naltrexona versus placebo:
 - Tratamiento a corto plazo (≤ 12 semanas).
 - Tratamiento medio plazo (≥ 12 semanas).
 - Tratamiento a largo plazo (1 año).
 2. Naltrexona versus nefazodona.
 3. Naltrexona versus acamprosato.
- Nalmefeno versus placebo.

Naltrexona

Se incluyen 21 estudios con los que se establecen dos grandes comparaciones: naltrexona frente a un grupo control con placebo (20

estudios) y naltrexona frente a acamprosato (1 estudio). Un estudio incluye, además de placebo y naltrexona, un tercer brazo en el que se administra nefazodona³⁰.

La fase de tratamiento activo tiene una duración de 3 semanas en un estudio; en otro de 8 semanas; en 14 es de 12 semanas; en 1 de 6 meses, y en 2 de 12 meses. En uno de estos últimos³¹ existe un brazo que recibe tratamiento activo con naltrexona sólo durante 3 meses. De los estudios de 12 semanas de duración, dos permiten que los pacientes que lo deseen prolonguen dicha fase de tratamiento activo durante 12 y 32 semanas.

El número total de participantes asciende a 3.372. Todos son adultos de edad igual o superior a 18 años con dependencia alcohólica según los criterios DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition-revised, American Psychiatric Association, 1987) o DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994). A excepción del estudio de Hersh²⁴, que incluye a pacientes con dependencia a cocaína, todos excluyen a pacientes con otra adicción activa a drogas. Sólo Morris⁴² incluye pacientes con patología psiquiátrica. Por tanto, los criterios de inclusión determinan, en general, una población de estudio constituida por individuos sometidos recientemente a una fase de desintoxicación alcohólica, excepto en los estudios de Anton^{4,5}, Hersh²⁴ y Heinala²³, y que no presentan patología psiquiátrica importante activa ni patología médica inestable.

Sin embargo, en la tabla 1 (Anexo I) puede observarse que existen diferencias entre las poblaciones de estudio, especialmente en edad y sexo de los participantes, grado de estabilidad laboral y social, gravedad de la dependencia alcohólica, número de años de ingesta alcohólica y en el número de fracasos terapéuticos previos.

Todos los estudios, excepto el de Knox²⁸, se realizan en régimen ambulatorio. En todos los casos el tratamiento farmacológico se administra por vía oral. En todos los estudios se proporciona algún tipo de terapia psicosocial. Sin embargo, existe una notable variabilidad tanto en el tipo de terapia como en su orientación e intensidad. En la mayoría de los estudios la terapia psicosocial se incluye como parte del protocolo y es, por tanto, obligatoria. Sólo en dos estudios^{34,56} se ofrece a los pacientes la posibilidad de participar o no, y sólo en uno⁴² no se hace especial hincapié en ella. Algunos estudios permiten el empleo de la psicoterapia habitual en los centros en los que se realiza la investigación^{13,15}, mientras

otros^{4,23,28,41,43,65-67} incluyen formas específicas determinadas en el propio protocolo.

Las variables empleadas son múltiples, aunque las que con mayor frecuencia se consideran de interés primario son las tasas de recaída y abstinencia.

La definición de recaída varía entre los estudios, aunque por lo general consiste en la ingesta diaria de más de cuatro consumiciones para los hombres y más de tres para las mujeres. Otros elementos de la recaída, como la concentración sanguínea de alcohol, el tiempo hasta la primera recaída o los abandonos precoces debidos a ella, se describen de manera menos consistente entre los estudios. En general, en todos los estudios se consideran abstinentes aquellos participantes que no ingieren alcohol durante la duración del estudio.

En cuanto a las variables relacionadas con la cuantía del consumo de alcohol, las más frecuentes son el porcentaje de días de ingesta y el número de consumiciones por día de ingesta. Los días de ingesta abundante y el consumo total de alcohol son variables descritas sólo en algunos estudios.

Prácticamente todos los estudios miden el grado de urgencia del consumo de alcohol o *craving*, así como los niveles de enzimas hepáticas (GGT, ASAT, ALAT) y el grado de adherencia o cumplimiento con el tratamiento. Sin embargo, la forma de presentación de los resultados muestra un importante grado de variabilidad.

En casi la totalidad de los estudios se analiza la presencia de efectos adversos y se describen sus características y gravedad.

Análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos

Entre todos los estudios, sólo el de Croop¹⁵ es controlado sin asignación aleatoria. Dos estudios^{15,33} son de diseño abierto, y el resto son ensayos clínicos con asignación aleatoria y simple o doble ciego. De los ensayos clínicos con asignación aleatoria, tan sólo en 6 casos se especifica en la publicación el método empleado para la aleatorización. En 9 casos consta de forma explícita que existe enmascaramiento en la evaluación de resultados, y en 16, éstos se analizan por intención de tratar. Tan sólo en 4 de los estudios consta que se ha realizado un cálculo previo del tamaño muestral necesario para contar con la suficiente potencia de análisis que permita detectar un efecto clínico estadísticamente significativo. En dichos estudios el tamaño muestral se ha calculado basándose más en la eficacia que en la seguridad. Trece estudios incluyen a 100 o más pacientes y 6 son multicéntricos.

Características metodológicas de los estudios incluidos

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Tamaño muestral/ brazos estudio	Consta cálculo tamaño muestral	Consta forma aleatorización	Constan datos basales	Consta el enmas- caramiento en la evaluación del resultado	Constan las pérdidas	Consta análisis por intención de tratar
Anton	Sí/Sí	131/2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Anton, 2001	Sí/No	131/2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Chick	Sí/Sí	169/2	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Croop	Sí/Sí	865/2	Sí	NA	Sí	NA	Sí	Sí
Guardia	Sí/Sí	202/2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Heinala	Sí/Sí	121/4	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Hersh	Sí/Sí	64/2	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Knox	Sí/Sí	63/2	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Kranzler	Sí/Sí	183/3	No	No	Sí	Sí	No	No
Krystal	Sí/Sí	627/3	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Landabaso	Sí/No	30/2	No	No	Sí	No	Sí	No
Latt	Sí/Sí	107/2	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Monti	Sí/Sí	293/4	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Morris	Sí/Sí	111/2	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
O'Malley	Sí/Sí	104/4	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Oslin	Sí/No	36/2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Rubio	Sí/Sí	157/2	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Volpicelli, 1992	Sí/Sí	70/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Volpicelli, 1995	Sí/No	99/2	No	No	Sí	No	No	No
Volpicelli, 1997	Sí/Sí	97/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí

NA: no aplicable.

En general los estudios incluidos muestran una buena calidad metodológica con puntuaciones en la escala de Jadad inferiores a 3 en tan sólo 2 casos. En cuanto al grado de evidencia todos son de nivel A con un elevado porcentaje de casos con nivel A1.

Análisis de resultados: Eficacia

Tratamiento con naltrexona a corto plazo

Dieciséis estudios evalúan la eficacia de naltrexona en la fase de tratamiento activo, en tanto que dos^{5,44} analizan dichas medidas tras el período de seguimiento establecido. La dosis habitual de naltrexona es de 50 mg/día administrada por vía oral.

Las variables resultado que con mayor frecuencia se consideran de interés primario son la tasa de recaída y la tasa de abstinencia. Aunque la definición de recaída varía entre los estudios, por lo general se considera como la ingesta de cinco o más consumiciones por día para los hombres y cuatro o más por día para las mujeres. Otra variable empleada con frecuencia es el tiempo hasta la recaída.

En general, en todos los estudios se consideran abstinentes aquellos participantes que no ingieren alcohol durante las 12 semanas del estudio.

En cuanto a las variables relacionadas con la cuantía del consumo de alcohol, las más frecuentes son el porcentaje de días de ingesta y el número de consumiciones por día de ingesta. Los días de ingesta abundante y el consumo total de alcohol se describen sólo en algunos estudios.

Prácticamente todos los estudios miden el grado de urgencia del consumo de alcohol o *craving*, así como los valores de enzimas hepáticas.

Entre todos los estudios que, tal y como se muestra en el Anexo I, comparan los efectos de naltrexona frente a placebo a corto plazo, un importante porcentaje pudo ser sometido a técnicas de metaanálisis. Dichos estudios se han agrupado en función de las diferentes medidas de resultado analizadas y tras los correspondientes análisis de homogeneidad de las poblaciones incluibles.

Debido a que el estudio de Knox²⁸ supone la institucionalización de los pacientes durante la fase activa de tratamiento, no se ha considerado oportuna su inclusión en el metaanálisis. Por otro lado, dado que el estudio de Hersh²⁴ incluye pacientes con dependencia a alcohol y cocaína, se ha realizado un análisis de sensibilidad en las siguientes variables:

tasa de recaídas, días de ingesta, tiempo hasta la recaída, número de bebidas/día de ingesta y tasa de retención en el tratamiento. Tras observar que el incluir o excluir los datos de dicho estudio tan sólo supone cambios en la variable tiempo hasta la recaída, se ha decidido excluir los resultados del estudio de Hersh sólo en dicha variable.

Recaída

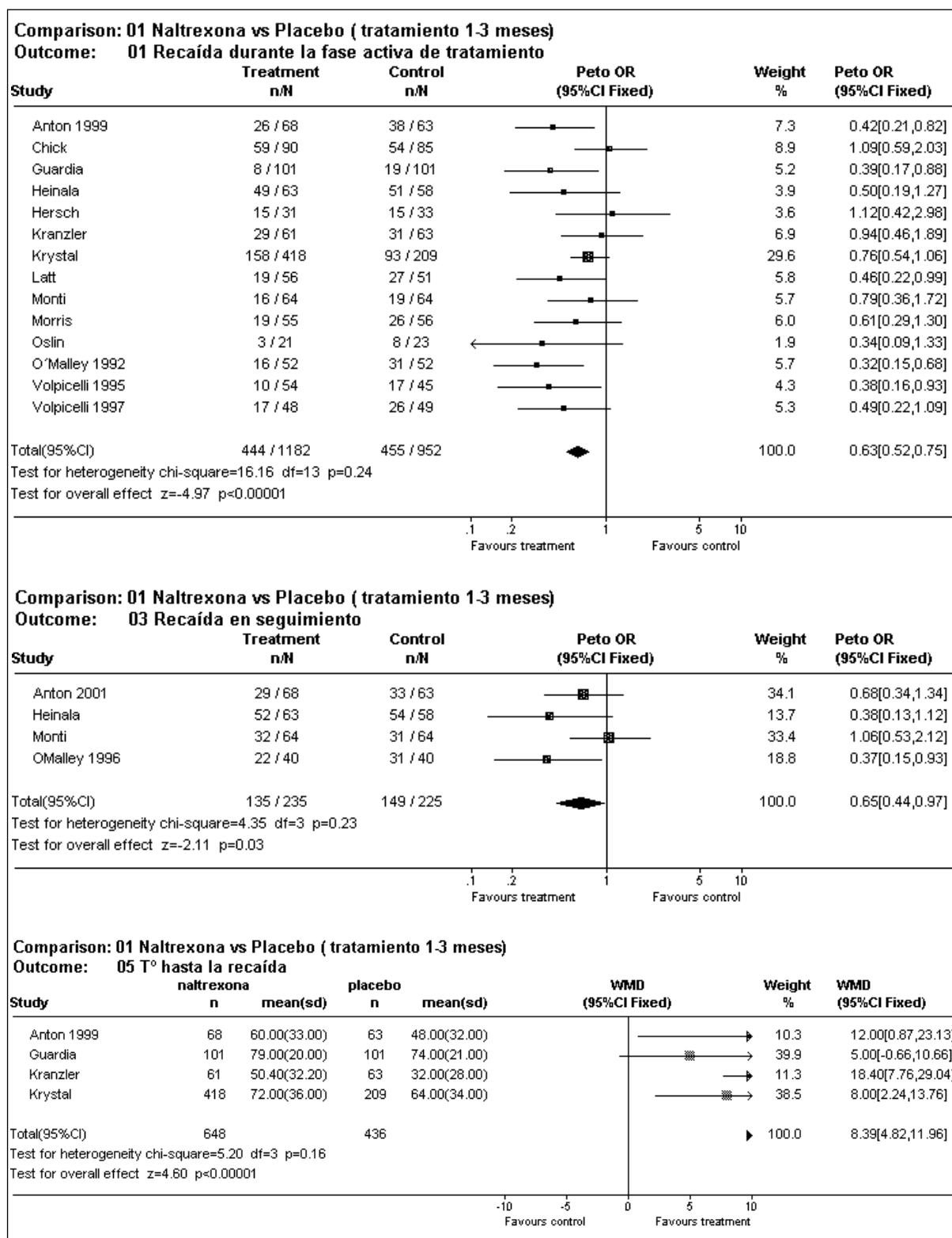
Catorce estudios examinan la tasa de recaída durante la fase de tratamiento activo y dos exclusivamente durante la fase de seguimiento. El análisis de los estudios individuales muestra notables diferencias en los resultados. Seis^{4,34,42,43,65,66} observan efectos beneficiosos de naltrexona frente a placebo, mientras que siete^{13,21,23,30,31,41,48} no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos. Algunos autores como Volpicelli⁶⁷ observan que si bien naltrexona no modifica la tasa de recaída frente a placebo en la población por intención de tratar, sí la reduce significativamente tanto en el subgrupo de pacientes que completan el tratamiento como en los que toman más del 90% de la medicación. Por su parte, Oslin⁴⁸ observa que aunque naltrexona no ofrece ventajas frente a placebo en el total de la muestra, reduce la tasa de recaídas en el subgrupo de pacientes que continúa consumiendo alcohol durante el estudio.

El análisis combinado de los estudios^{4,13,21,23,24,30,31,34,41,42,43,48,66,67}, que incluyen 1.182 pacientes que reciben naltrexona y 952 pacientes que reciben placebo, muestra (fig. 1) que el tratamiento con naltrexona reduce significativamente la tasa de recaídas durante la fase activa de tratamiento [Peto OR (IC 95%): 0,63 (0,52, 0,75), $p=0,0001$]. De forma global, se produce una recaída en la ingesta alcohólica en un 10% menos de los sujetos que toman naltrexona que en los que toman placebo.

Cuatro estudios^{5,23,41,44}, con 235 pacientes en el grupo de naltrexona y 235 en el grupo placebo, ponen de manifiesto la evolución de dicho efecto durante el período de seguimiento [Peto OR (IC 95%): 0,65 (0,44, 0,97), $p=0,03$]. En esta fase, la diferencia global de riesgos muestra que la tasa de recaídas es un 9% (1-17%) menor en los sujetos que toman naltrexona.

En cuanto al tiempo hasta la recaída, el análisis de los estudios de Anton⁴, Guardia²¹, Kranzler³⁰ y Krystal³¹, con 648 pacientes en el grupo de naltrexona y 436 en el grupo placebo, muestra un efecto beneficioso de naltrexona, aumentando significativamente los días hasta la recaída [DPM (IC 95%): 8,39 (4,82, 11,96), $p=0,0001$].

Figura 1



Abstinencia

Sólo los estudios de Morris⁴² y O'Malley⁴³ observan que la administración de naltrexona mejora significativamente la tasa de abstinencia, mientras que nueve^{4,13,24,28,30,48,65-67} no muestran datos favorables.

La falta de resultados beneficiosos se confirma por medio del estimador combinado de efecto [Peto OR (IC 95%): 1,23 (0,95, 1,29), p=0,11], para cuyo cálculo se han incluido 579 pacientes en el grupo de naltrexona y 568 en el de placebo (fig. 2).

Similar falta de respuesta positiva se obtiene en los dos estudios^{5,44} que analizan la abstinencia en el período de seguimiento [Peto OR (IC 95%): 1,67 (0,92, 3,02), p=0,09].

Tampoco se observan resultados favorables en la variable tiempo, expresada en semanas, hasta la primera ingesta [DPM (IC 95%): 0,26 (-0,41, 0,93), p=0,4], aunque sí parece aumentar el número de días de abstinencia en los tres estudios^{4,21,42} que evalúan este dato.

Figura 2

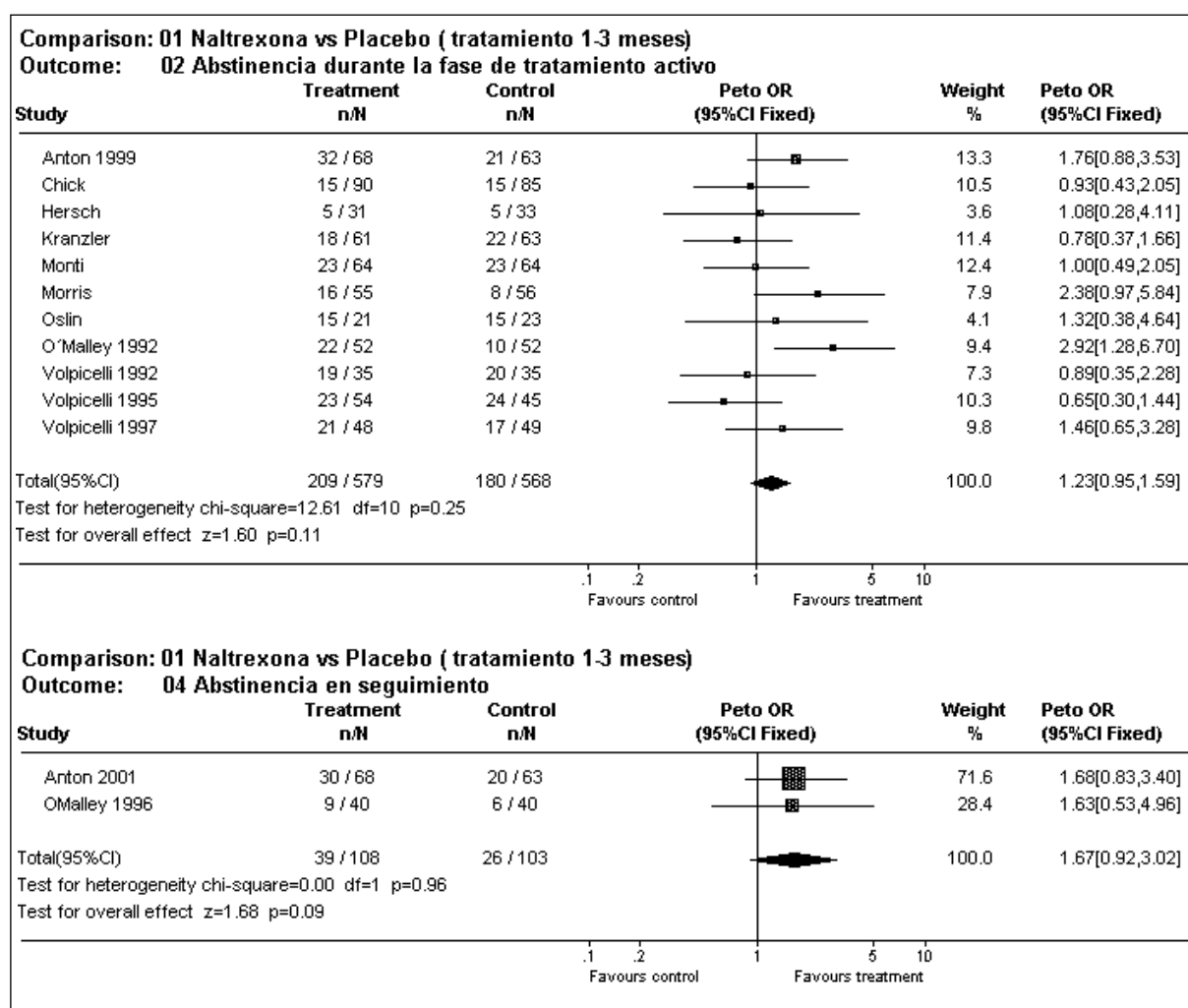
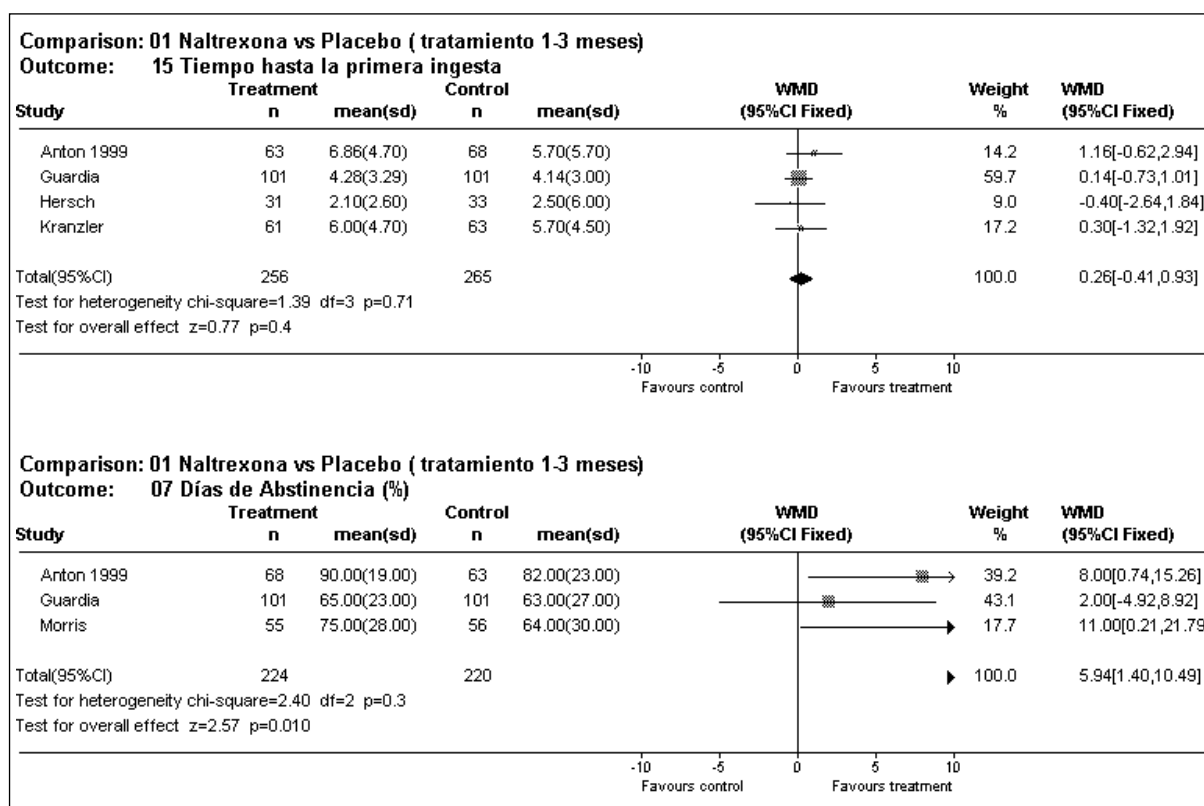


Figura 2 (continuación)



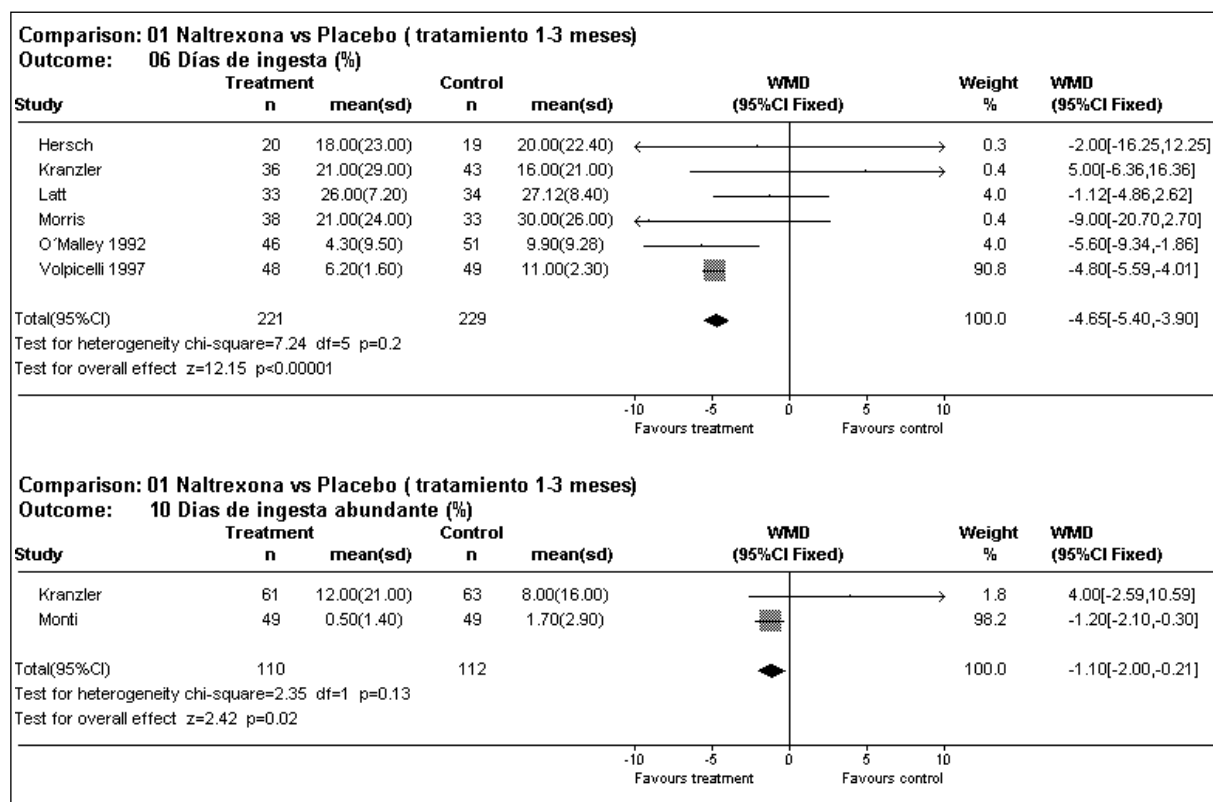
Cuantía del consumo de alcohol

En nueve estudios se evalúan los días de ingesta durante la fase de tratamiento activo. La forma de medir este resultado varía entre los estudios. Seis estudios^{24,30,34,42,48,67} no encuentran diferencias frente a placebo, mientras tres^{43,65,66} señalan que naltrexona reduce significativamente los días de ingesta.

Sólo cinco estudios^{24,29,33,42,43,67} aportan datos suficientes para ser analizados de manera combinada. El resultado de este análisis indica que naltrexona parece reducir los días de ingesta [DPM (IC 95%): -4,65 (-5,40, -3,90), p=0,00001].

Respecto a los días de ingesta abundante, el análisis de los datos de Kranzler³⁰ y Monti⁴¹ es favorable al empleo de naltrexona [DPM (IC 95%): -1,10 (-2,0, -0,21), p=0,02].

Figura 3



Asimismo, naltrexona reduce el número de consumiciones estándar por día de ingesta [DPM (IC 95%): -0,91 (-1,44, -0,37), p=0,001]. Los estudios^{4,21,24,42} incluidos en esta variable muestran un mayor grado de heterogeneidad, que, aunque no la alcanza, está próximo a la significación estadística.

Además de los anteriores, O'Malley⁴³ también ha medido esta variable, aunque la falta de la medida de dispersión ha impedido su inclusión en el metaanálisis. Sus datos muestran

que si bien en el análisis por intención de tratar naltrexona no reduce el número de bebidas por día de ingesta, sí lo hace en la población que completa el tratamiento.

Los resultados de Chick¹³ y Morris⁴², en 123 pacientes en el grupo de naltrexona y 112 en el grupo placebo, indican que naltrexona también reduce el consumo total de alcohol durante la fase de tratamiento activo [DPM (IC 95%): -100 (-107, -93), p=0,00001].

Figura 4

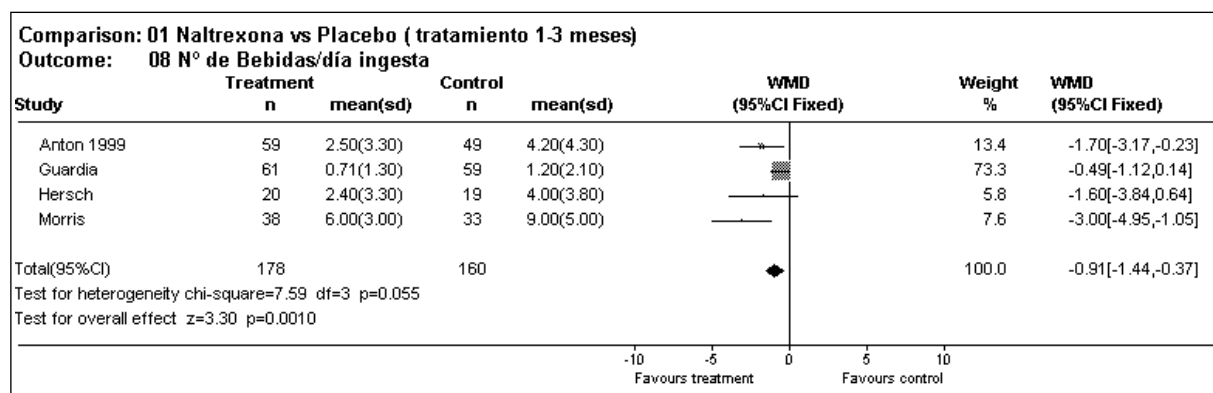
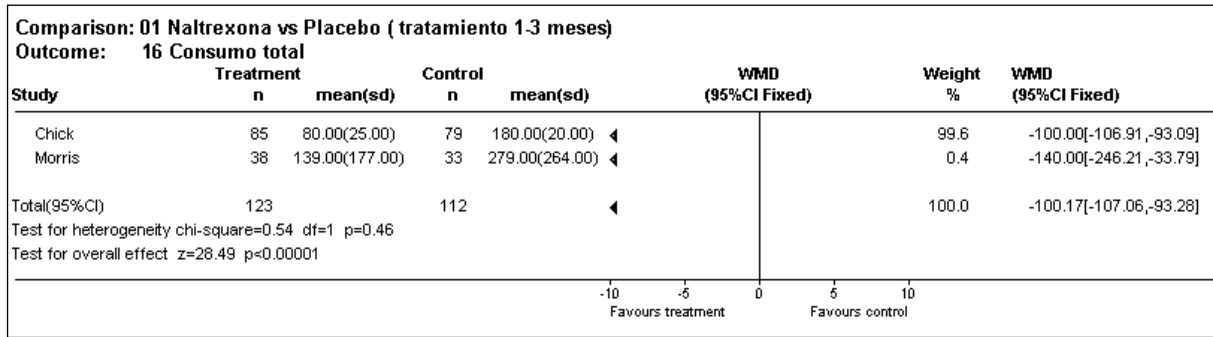


Figura 5



Parámetros biológicos

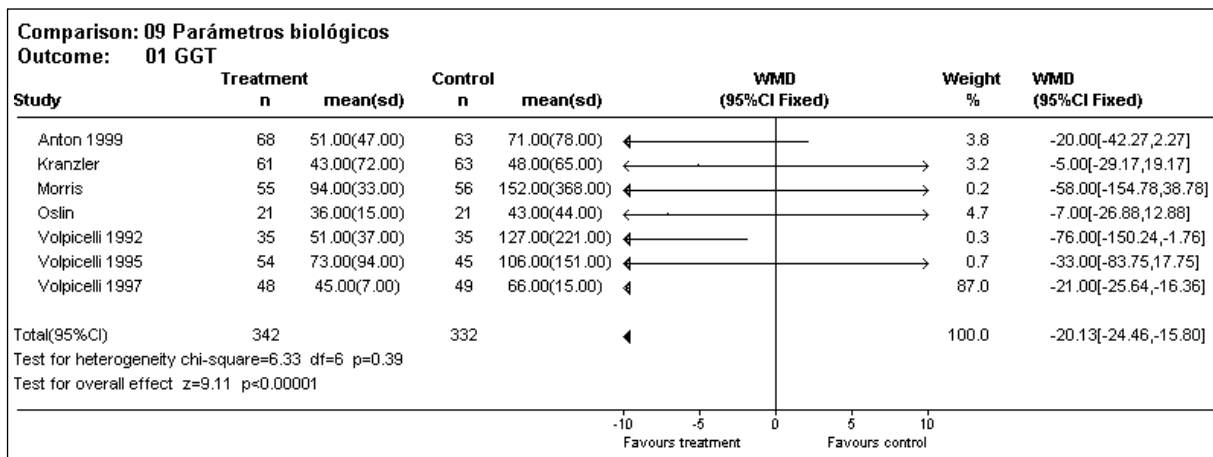
GGT (fig. 6)

La mayoría de los estudios^{4,13,15,21,23,24,30,34,41,42,43,48,65-67} incluyen la determinación de estos parámetros como una variable de resultado. La mayoría de ellos describen reducciones significativas respecto a los niveles basales tanto en el grupo tratado con naltrexona como en los grupos placebo o control, en el caso de Croop¹⁵, e indican bien la superioridad de naltrexona^{13,43} o la ausencia de dife-

rencias frente a placebo^{4,15,21,24,30,34,42,48,65,66}. Sin embargo, tal y como puede observarse en la tabla de resultados (Anexo I, tabla 2), un importante número de artículos o bien no aportan las cifras primarias o las expresan como cambio respecto a las cifras basales o sin medida del grado de dispersión, lo que impide su inclusión en el metaanálisis.

Los resultados de éste, en el que se han podido incluir siete estudios, muestran que, frente a placebo, la administración de naltrexona reduce de manera significativa los niveles de GGT.

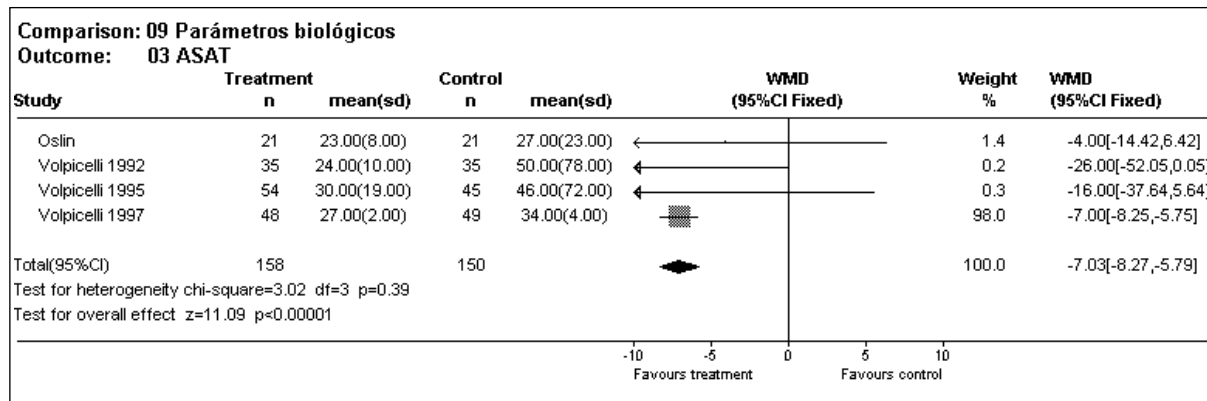
Figura 6



ASAT (fig. 7)

Determinado por varios autores^{13,15,23,34,42,43,65-67}, sólo los artículos de Oslin y Volpicelli in-

cluyen datos primarios susceptibles de análisis combinado. Dicho análisis muestran un efecto beneficioso de naltrexona frente a placebo.



ALAT

Determinado por Croop¹⁵, Chick¹³, Heinala²³, Latt³⁴, Morris⁴² y O'Malley⁴³. Varios autores^{15,34} señalan que a lo largo del estudio se observan descensos significativos en sus valores respecto a los datos basales, y que o bien naltrexona reduce de manera significativa las cifras⁴³ o no existen diferencias significativas entre el grupo de naltrexona y el grupo control, reciba o no placebo^{15,34,42}. Sin embargo, sólo el artículo de Morris⁴² presenta datos primarios susceptibles de análisis y en ellos no se observa un efecto beneficioso de naltrexona frente a placebo [DPM (IC 95%): -145,45, 5,45], p=0,3].

Porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT)

Evaluada por los estudios de Anton^{4,5} y Guardia²¹, no se observan diferencias entre el grupo tratado con naltrexona y el que recibe placebo [DPM (IC 95%): -3,22 (-9,79, 3,36), p=0,3].

Compulsión (craving)

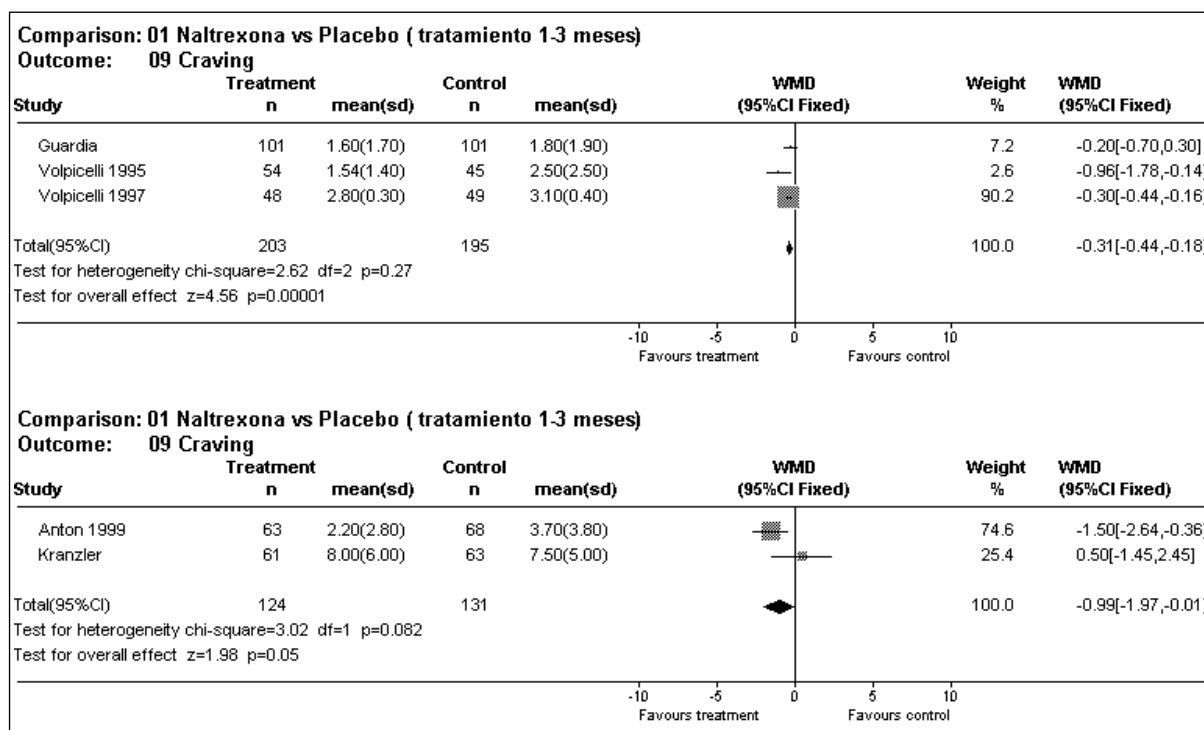
Aunque quince estudios incluyen la evaluación del grado de compulsión o urgencia para

consumir alcohol como una de las más importantes variables de resultado, tanto el momento como la herramienta empleada para su medición varían notablemente entre ellos y, además, no en todos los casos se aportan los valores o se especifica el resultado^{13,23,43,48}. Cinco estudios^{4,13,23,30,34} utilizan la escala OCDS. Otras escalas utilizadas son la Escala Visual Analógica^{43,65-67} y la AUQ^{24,28}.

Independientemente del instrumento de medida empleado, siete estudios^{21,24,28,30,34,48,67} no encuentran efectos significativos favorables a naltrexona, mientras sí lo hacen cuatro^{4,13,41,66}. O'Malley⁴³ observa una reducción en los niveles de *craving* sólo en los pacientes que completan el tratamiento.

Debido a las diferencias comentadas, la estimación del efecto combinado se ha realizado de manera separada en función del instrumento empleado para la evaluación del *craving* (fig. 7). Los resultados de los estudios que, aportando datos completos, utilizan una escala analógica^{21,66,67} indican que, frente a placebo (195 pacientes), la administración de naltrexona (203 pacientes) reduce la compulsión durante la fase de tratamiento activo [DPM (IC 95%): -0,31 (-0,44, -0,18), p=0,00001]. Similar tendencia se observa en el análisis de los resultados de Anton⁴ y Kranzler³⁰.

Figura 7



El posible efecto beneficioso de naltrexona se pierde, sin embargo, durante la fase de seguimiento según los resultados del estudio de Anton⁵ [DPM (IC 95%): -0,40 (-2,11, 1,31), p=0,6].

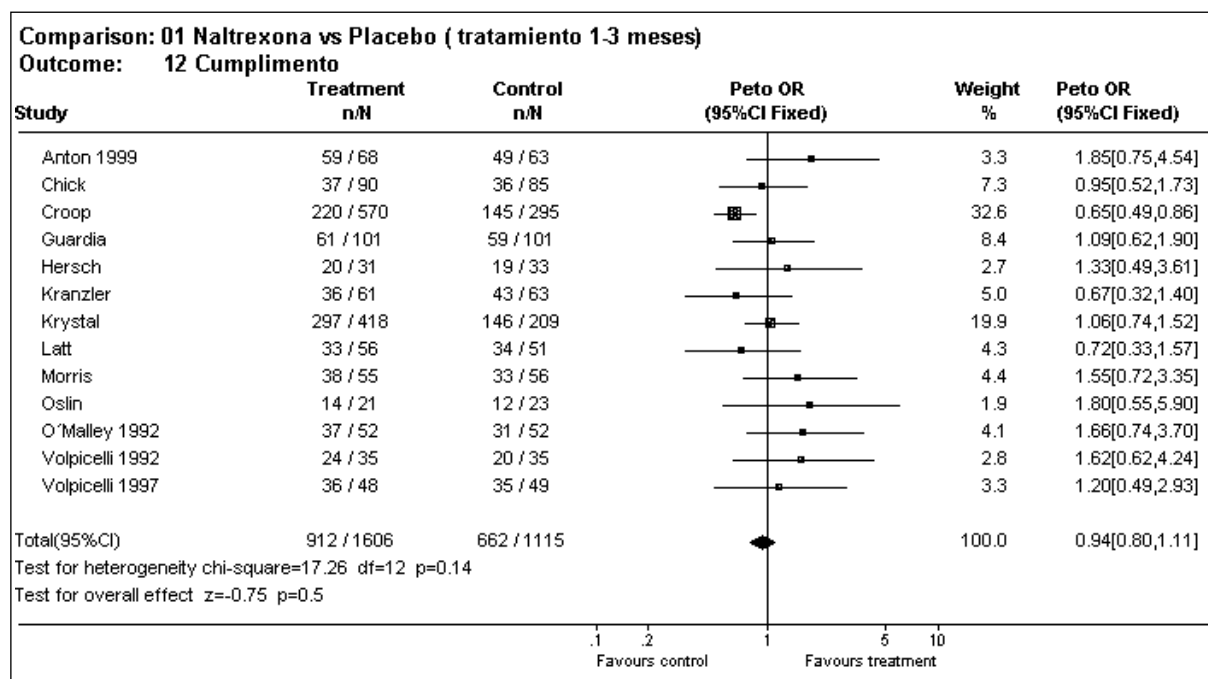
Cumplimiento. Tasa de retención en el estudio

La tasa de adherencia o cumplimiento del tratamiento varía enormemente entre los diferentes estudios, oscilando entre el 40^{13,15} y

casi el 90%⁴ el número de pacientes tratados con naltrexona que completan el tratamiento.

Sin embargo, no se observan diferencias significativas entre naltrexona y placebo en cuanto a la tasa de cumplimiento con el tratamiento [Peto OR (IC 95%): 0,94 (0,80, 1,11), p=0,5] en el análisis global de los 1.606 y 1.115 pacientes pertenecientes, respectivamente, a cada grupo que forman parte de los trece estudios incluíbles en el metaanálisis.

Figura 8



Tratamiento con naltrexona a medio plazo

En un ensayo clínico abierto, publicado en 1999, Landabaso³³ y cols. comparan en 15 pacientes los efectos de naltrexona, en dosis de 25 mg y administrada de forma diaria durante 6 meses, frente a un grupo control formado también por 15 pacientes. El estudio tiene una fase de seguimiento de 24 meses en la que los pacientes son evaluados en tres ocasiones —a los 12, 18 y 24 meses—. Todos los pacientes, con dependencia o abuso DSM-IV y tres o más tratamientos previos con terapia aversiva en los últimos 3 años, siguen un proceso de desintoxicación previa. Igualmente, todos reciben psicoterapia de apoyo y mantie-

nen su terapia aversiva habitual durante un año. Las variables de resultado son la tasa de abstinencia y/o recaída, definida ésta como: la ingesta de alcohol ≥ 4 días por semana, la ingesta de alcohol ≥ 10 días al mes o la ingesta de \geq bebidas/día.

Sus resultados, que se muestran en la tabla adjunta, muestran un efecto favorable de naltrexona en la tasa de abstinencia y recaídas en la fase de tratamiento activo, que en el caso de la primera variable, pero no en la segunda, se mantiene durante la fase de seguimiento. No se observan, en cambio, diferencias significativas ni en la cuantía del consumo ni en la tasa de retención en el estudio.

Variable	Naltrexona	Control	Tamaño efecto, valor de p
Abstinencia	11	3	7,49 (1,94, 32,52), p=0,004
Recaída	2	8	0,18 (0,04, 0,78), p=0,02
Abstinencia en seguimiento	6	0	11,21 (1,93, 65,09), p=0,007
Recaída en seguimiento	6	9	0,46 (0,11, 1,89), p=0,3
Días ingesta/semana	1,3 \pm 2,50	2,40 \pm 1,30	-1,1 (-2,53, 0,33), p=0,13
Pérdidas	3	5	0,52 (0,11, 2,54), p=0,4

Tratamiento con naltrexona a largo plazo

En un reciente estudio multicéntrico, doble ciego, de 18 meses de duración, y en el que participan pacientes con dependencia alcohólica grave, Krystal y cols.³¹ no observan diferencias, en el análisis por intención de

tratar, entre naltrexona y placebo en el porcentaje de días de ingesta ni en el número de consumiciones por día de ingesta, concluyendo sus autores que naltrexona, combinada con terapia psicosocial estándar, es ineficaz en el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Análisis de resultados: Seguridad. Efectos adversos

En general, los estudios individuales muestran que los efectos adversos son frecuentes en los pacientes estudiados, tanto en los que reciben naltrexona como en aquellos en los que se administra un placebo. Sin embargo, existen enormes diferencias entre dichos estudios. Así, por ejemplo, en el estudio de Hersh²⁴, que incluye a 64 pacientes, se describen 256 episodios de efectos adversos, que corresponden: 152 a los pacientes del grupo naltrexona (N=31) y 104 a los del grupo placebo (N=33). En el extremo opuesto se encuentran los estudios de Anton⁴, Guardia²¹, Krystal³¹ o de Volpicelli⁶⁵ en los que la tasa de efectos adversos es notablemente inferior (ver Anexo I, tabla 3).

Los efectos adversos descritos son fundamentalmente de dos tipos: gastrointestinales y neuropsiquiátricos. Los síntomas gastrointestinales son variados e incluyen náuseas, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, faringitis, diarrea, estreñimiento, hipo y anorexia, boca seca y epigastria. Entre ellos, los más frecuentes son, sin duda, las náuseas. Así, Croop, en un amplio estudio realizado con el objetivo primario de evaluar la seguridad de naltrexona, observa que éstas aparecen en el 52% de los pacientes en las primeras 48 horas y hasta en el 71% en la primera semana de tratamiento. En cuanto a su intensidad, se clasifican como graves en el 25% de los casos, moderadas en el 50% y leves en el 25% de los pacientes. Otros autores^{30,34,65,66} también describen la aparición de náuseas graves que obligan a la suspensión del tratamiento en algunos pacientes.

Seis pacientes sufren deterioro de las enzimas hepáticas^{15,33,34}, y otros tres, hepatitis¹⁵.

Respecto a los síntomas neuropsiquiátricos, los más frecuentemente descritos son cefalea, sensación de cansancio con debilidad e inestabilidad. En varios de los estudios se describen además insomnio, presencia de pesadillas, ansiedad y nerviosismo, somnolencia, depresión, disfunción sexual, visión borrosa y confusión (Anexo I, tabla 3).

Por su gravedad, deben destacarse las tres muertes por suicidio, dos en el grupo control y una entre los pacientes tratados con naltrexona, observadas por Landabaso, y las ideas e intentos autolíticos observados por Croop. En el estudio de Croop, once pacientes presentan ideas suicidas (nueve tratados con naltrexona y dos del grupo control), y siete, intentos de suicidio (seis tratados con naltrexona y un control), si bien los autores señalan que todos los pacientes con ideas suicidas-intentos de suicidio tenían ya historia de ideas-intentos similares.

Con menor frecuencia se describe la presencia de otros efectos adversos tales como artralgia, dolor lumbar o en cualquier localización, tos, infecciones del tracto respiratorio superior, cuadros pseudogripales y polaquiuria.

En la tabla adjunta se muestra el número de eventos adversos presentados en cada uno de los grupos y su estimación global junto con el nivel de significación estadística alcanzado. Para la estimación del efecto combinado se han incluido todos aquellos estudios en los que consta esta variable, independientemente de la duración de las fases de tratamiento activo y seguimiento y de si el grupo de comparación es un grupo control o se le administra placebo. En el análisis se incluyen 1.547 pacientes en el grupo tratado con naltrexona y 1.017 en el grupo placebo/control.

Tipo de efecto adverso	Naltrexona	Placebo/control	OR (IC _{95%}), valor de p
Gastrointestinales	366	160	2,82 (2,24, 3,55); p<0,0001
Neuropsiquiátricos	659	380	1,27 (1,07, 1,49); p=0,004

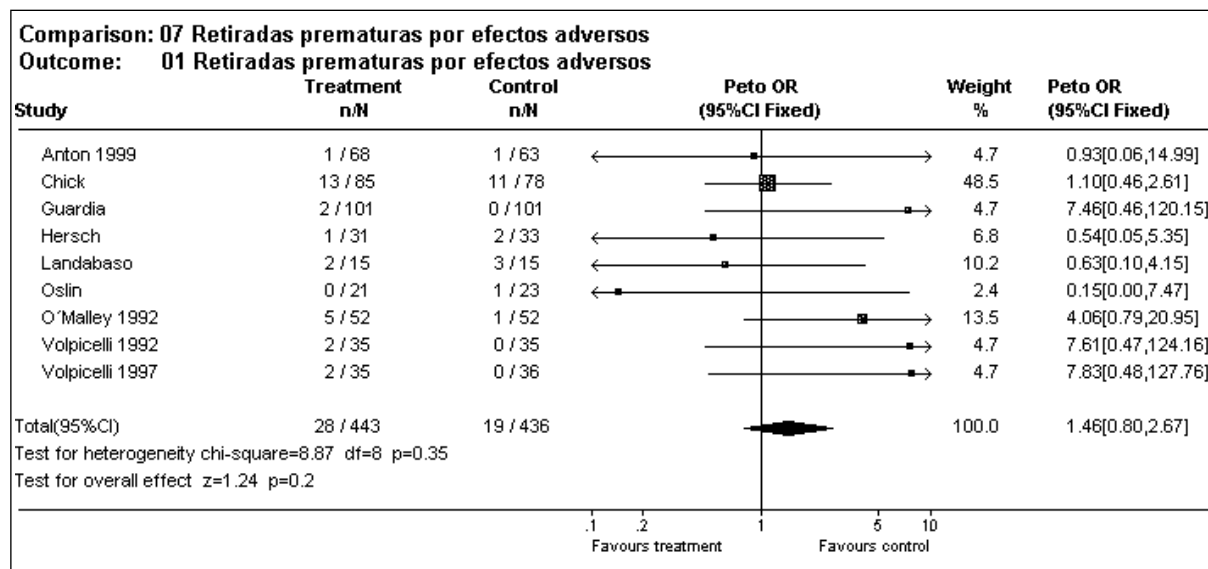
Además de los resultados globales, se ha realizado un análisis de los efectos adversos presentados en el estudio de Krystal³¹ ya que, debido al largo período de tratamiento, puede tener una extraordinaria importancia clínica. Los resultados de este estudio muestran que los pacientes tratados con naltrexona presentaron un mayor número de eventos adversos que los pertene-

cientes al grupo placebo. Las diferencias entre ambos grupos alcanzaron significado estadístico en los eventos neuropsiquiátricos, presentes en 134 pacientes del grupo naltrexona y 46 del grupo placebo [OR (IC 95%): 1,67 (1,14, 2,46)], pero no en el caso de los gastrointestinales, 33 casos en el grupo de tratamiento y 8 en el de placebo [OR (IC 95%): 1,94 (0,99, 3,8)].

A pesar de los resultados previos, el análisis combinado (fig. 10) muestra que naltrexona no se asocia de manera significativa con un

mayor número de retiradas prematuras debidas a la aparición de efectos adversos.

Figura 10



Naltrexona frente a nefazodona

Estos fármacos son comparados por Kranzler en uno de los brazos de su estudio³⁰, sin que existan diferencias significativas entre ambos en: tasa de abstinencia, tasa de recaída, tiempo hasta la primera ingesta, tiempo hasta la recaída, porcentaje de días de ingesta, porcentaje de días de ingesta abundante, *craving* ni niveles de GGT (Anexo I, tablas 1 y 2). En cuanto a la tasa de cumplimiento, nefazodona muestra un mayor grado de adherencia al tratamiento que naltrexona.

Naltrexona frente a acamprosato

Sólo un estudio⁵⁶ compara la eficacia de naltrexona y acamprosato. En dicho estudio, multicéntrico y simple ciego, participaron 157 varones con dependencia alcohólica según criterio DSM-III-R y con un medio familiar estable. De ellos, 77 pacientes recibieron 50 mg/d de naltrexona y 80 pacientes acamprosato en dosis entre 1.665 y 1.998 mg/día. Los

resultados de este estudio (ver tabla adjunta) muestran que, frente a acamprosato, el tratamiento con naltrexona reduce el número de recaídas [Peto OR (IC 95%): 0,32 (0,16, 0,63), p=0,001]; logra un mayor número de días de abstinencia —evaluado como días de abstinencia acumulada— [DPM (IC 95%): 63 (24,80, 101,20), p=0,001]; prolonga el tiempo hasta la recaída [DPM (IC 95%): 22 (9,99, 32,01), p=0,0002]; reduce el consumo [DPM (IC 95%): -5 (-7,04, -2,96), p=0,0001] y el grado de compulsión [DPM (IC 95%): -4 (-7,48, -0,52), p=0,02].

En cuanto a la tasa de cumplimiento, es significativamente mayor en el grupo tratado con naltrexona que en el tratado con acamprosato [Peto OR (IC 95%): 2,39 (1,03, 5,53), p=0,04].

No se observan diferencias en los niveles de GGT entre los grupos de tratamiento.

Los efectos adversos fueron significativamente superiores en el grupo naltrexona que en el de acamprosato y determinaron que dos pacientes del grupo naltrexona fueran retirados prematuramente del estudio.

Variable	Naltrexona	Acamprosato	Tamaño del efecto
Abstinencia	41 pacientes	22 pacientes	2,90 (1,53, 5,48)
Recaída	45 pacientes	66 pacientes	0,32 (0,16, 0,63)
Días de abstinencia acumulada	243±115	180±129	63 (24,80, 101,20)
T.º hasta primer consumo	44±36	39±28	5,00 (-5,11, 15,11)
T.º hasta la recaída	63±36	42±32	21,00 (9,99, 32,01)
Bebidas/día ingesta	4±6	9±7	-5,00 (-7,04, -2,96)
Craving	11,30±10,10	15,30±12,10	-4,00 (-7,48, -0,52)
Cumplimiento	69	62	2,39 (1,03, 5,53)
Efectos adversos:			
Gastrointestinales	41	12	5,47 (2,83, 10,58)
Sensación de mareo	25	2	8,09 (3,54, 18,50)
Congestión nasal	25	1	9,44 (4,08, 21,84)

Nalmefeno

Dos estudios^{38,39} realizados por los mismos investigadores principales en 1994 y 1999 comparan el efecto de nalmefeno frente a placebo en un total de 84 y 42 pacientes, respectivamente, con dependencia alcohólica moderada según criterios DSM-III-R y con período de abstinencia previa de dos semanas.

En ambos casos el tratamiento farmacológico se asocia con terapia psicosocial, aunque en el estudio realizado en 1994 no se incluye de forma específica, sino tan sólo se ofrece a los pacientes dicha posibilidad.

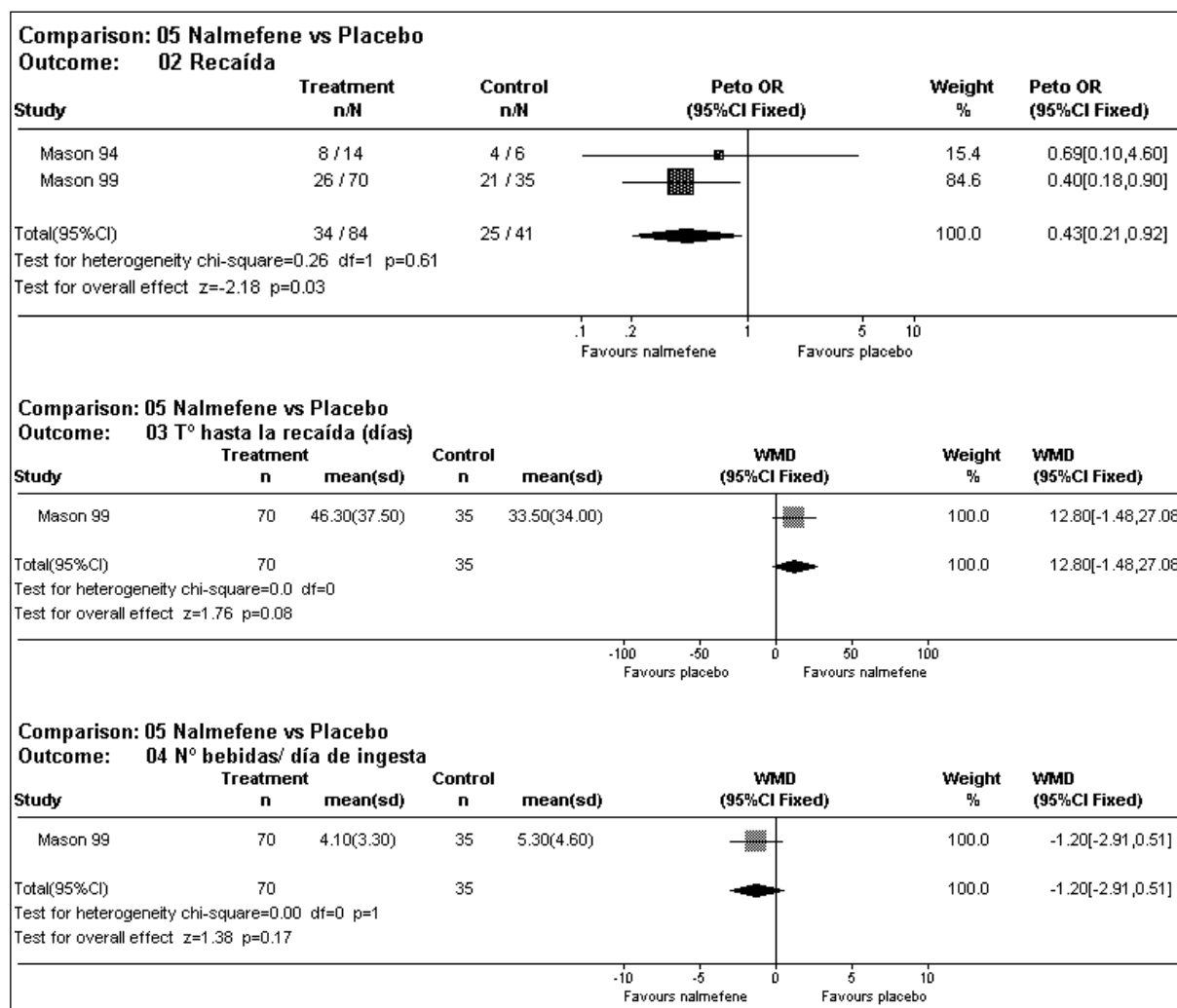
Sus principales características metodológicas se exponen en la tabla.

Estudio	Criterios inclusión/exclusión	Tamaño muestral/brazos estudio	Consta cálculo tamaño muestral	Consta forma aleatorización	Constan datos basales	Consta el enmascaramiento en la evaluación del resultado	Constan las pérdidas	Consta análisis por intención de tratar
94	Sí/Sí	21/3	Piloto	No	Sí	Sí	Sí	No
99	Sí/Sí	105/3	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

Los resultados combinados de ambos estudios muestran que si bien nalmefeno reduce la tasa de recaídas [Peto OR (IC 95%): 0,43 (0,21, 0,92), $p=0,03$], no se observan beneficios estadísticamente significativos del fármaco en las restantes variables: días hasta

la recaída [DPM (IC 95%): 12,8 (-1,48, 27,08), $p=0,08$]; número de consumiciones por día de ingesta [DPM (IC 95%): -1,20 (-2,91, 0,51), $p=0,17$], y tasa de cumplimiento o retención en el estudio [DPM (IC 95%): 1,05 (0,49, 2,27), $p=0,9$].

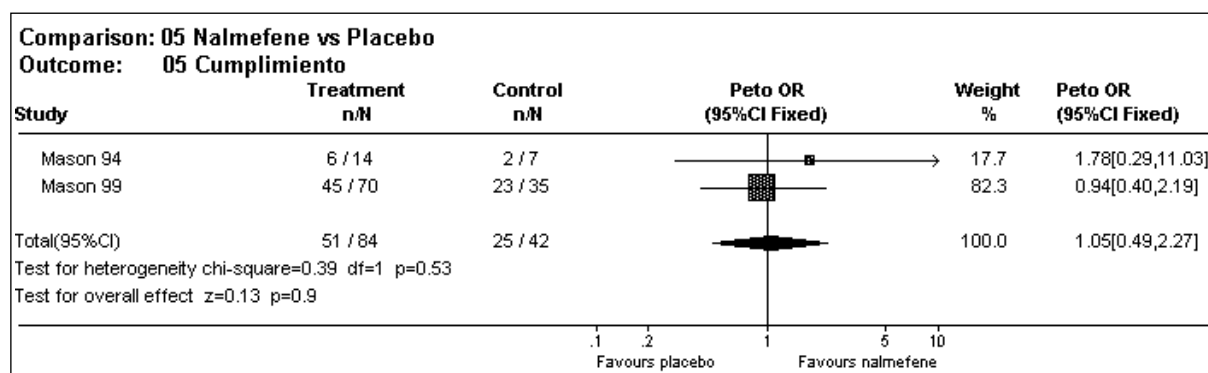
Figura 11



La tasa de abstinencia sólo se ha evaluado en el estudio realizado en 1999, en el que 44 de 70 pacientes en el grupo de tratamiento y 13 de 35 en el grupo placebo no ingirieron ninguna bebida durante las 12 semanas de tratamiento activo [Peto OR (IC 95%): 2,50 (1,11, 5,63), p=0,03].

En cuanto a la tasa de cumplimiento con el tratamiento, no se observan diferencias estadísticas entre el grupo de nalmefeno y el grupo placebo.

Figura 12



Nalmefeno se asocia con un mayor porcentaje de pacientes que refieren náuseas y síntomas neuropsiquiátricos, entre los que destacan cefalea, insomnio y sensación de cansancio y mareo. Cuatro pacientes, uno en el grupo placebo y tres en el grupo de nalmefeno, fueron retirados prematuramente del estudio por efectos adversos (Anexo I, tabla 3).

Acamprosato

Todos los estudios comparan acamprosato con placebo, a excepción del estudio de Rubio⁵⁶, en el que se comparó acamprosato frente a naltrexona (ver naltrexona).

Asimismo, todos los estudios se desarrollan en ámbito ambulatorio, excepto el de Rous-saux⁵⁵, que se efectúa a nivel hospitalario.

El número total de pacientes en los estudios es de 4.000, variando desde los 100 hasta los 600 sujetos por estudio. Los criterios de inclusión son muy similares en todos los estudios; la población estudiada consiste en hombres y mujeres entre 18 y 65 años de edad, con dependencia alcohólica diagnosticada mediante los criterios DSM-III o DSM-III-R; en algunos estudios^{9,35,54,64,69} se especifica que los niveles de GGT sean 2 veces el límite superior del valor de referencia, uno⁶⁹ especifica VCM > 93 fl, tres^{9,54,64} VCM > 95 fl y uno³⁵ VCM > 98 fl para la admisión en el estudio. Asimismo, se requiere abstinencia por parte de los sujetos de al menos 5 días antes del comienzo del estudio en siete estudios^{9,12,19,32,54,64,69}. Los criterios de exclusión comprenden, entre otros: embarazo, trastornos médicos serios concomitantes y la utilización de algún medicamento que afecte a los resultados del estudio.

En todos los estudios los sujetos fueron sometidos a un proceso de desintoxicación previa al tratamiento, con el objetivo de tratar la intoxicación y su síndrome de abstinencia. En el estudio de Gual²⁰ los pacientes comienzan el tratamiento en el mismo momento de la desintoxicación y, por tanto, no se completa la desintoxicación previa ni se aleatoriza tras un mínimo de 5 días de abstinencia.

Se administraron dosis de 1.998 mg/día a pacientes de peso superior a 60 Kg y 1.332 mg/día a los de peso inferior a 60 Kg en todos los estudios, a excepción de tres estudios^{12,20,64}, en los cuales la dosis fue de 1.998 mg/día a todos los sujetos, y de uno³⁵, en el que la dosis fue de 1.332 mg/día para todos los sujetos.

Además de la administración del fármaco, en todos los estudios, a excepción de tres^{19,20,69}, se llevó a cabo algún tipo de psicoterapia concomitante.

Atendiendo a la duración del tratamiento activo, los trabajos fueron agrupados en «estudios de corta duración (≤ 6 meses)» y «estudios de larga duración (> 6 meses)», con objeto de evaluar las posibles diferencias en cuanto a los resultados obtenidos, en función de la administración del fármaco más o menos prolongada en el tiempo.

Asimismo, en 9 estudios se mantuvo un período de seguimiento posterior al de tratamiento activo, por lo que se evaluaron las diferencias en los resultados obtenidos en ambos períodos.

En lo que se refiere a las medidas de resultado, los estudios de acamprosato se centraron principalmente en medidas de abstinencia y recaída, entendiendo por abstinencia la ausencia de todo consumo de alcohol, bien a lo largo del tratamiento o bien entre dos visitas consecutivas del estudio, y por recaída el consumo de cualquier cantidad de alcohol en cualquier momento entre dos visitas del estudio.

En consecuencia, la abstinencia se expresa mediante dos variables: la abstinencia continua, abstinencia completa durante todo el período, y abstinencia acumulada (CAD), definida por la suma del número de días de todos los períodos transcurridos en abstinencia, es decir: el número total de días de abstinencia completa durante la fase de tratamiento del estudio. Debido a los largos intervalos entre las visitas y la falta de registro diario de la conducta de bebida, los datos de duración exacta de recaída resultaban difícilmente verificables, lo que ha venido a determinar que, para computar los días de abstinencia acumulada, se adoptara el convencionalismo de que si el sujeto informaba haber consumido cualquier cantidad de alcohol en cualquier momento entre dos visitas, se considerase como período de recaída o no abstinente todo el período entre esas dos visitas.

Asimismo, como principal medida de la recaída destaca el tiempo hasta la primera bebida, que mide la duración de la abstinencia desde el comienzo del estudio hasta la primera consumición alcohólica.

También se han utilizado otras medidas de eficacia como: el consumo de alcohol, cantidad y frecuencia; *compulsión*, normalmente evaluada en escalas visuales analógicas, y algunos marcadores biológicos como gamma glutamil

transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (ASAT), alanina aminotransferasa (ALAT), transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) y volumen corpuscular medio (VCM).

En 7 estudios se evaluó la adherencia al tratamiento, la cual se valoró de diferentes formas: mediante el recuento de los comprimidos devueltos en cada visita, mediante la asistencia a las citas para la evaluación, o bien a través de los niveles de acamprosato en un análisis urinario.

Análisis de la calidad metodológica

Los 13 estudios evaluados en acamprosato son controlados y aleatorizados; además, en 7 casos se especifica en la publicación el método empleado para la aleatorización.

A excepción de uno¹², todos los estudios son doble ciego. Sólo en un artículo⁴⁹ consta de forma explícita el mantenimiento del ciego durante todo el estudio. Tan sólo en dos estudios^{12,35} consta que se ha realizado un cálculo previo del tamaño muestral necesario para contar con la suficiente potencia de análisis que permita detectar un efecto clínico estadísticamente significativo. En dichos estudios el tamaño muestral se ha calculado sobre criterios de eficacia más que de seguridad.

Todos los estudios, a excepción de uno³², incluyen más de 100 pacientes, y once son multicéntricos.

En todos los estudios, a excepción del de Lhuintre³⁵, el análisis se lleva a cabo por intención de tratar.

Estudio	Constan criterios inclusión/exclusión	Tamaño muestral/brazos estudio	Cálculo previo tamaño muestral	Consta procedimiento de aleatorización	Constan características basales	Consta el enmascaramiento en la evaluación del resultado	Constan las pérdidas	Análisis por intención de tratar
Besson	Sí	110/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Chick	Sí	581/2	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Geerlings	Sí	262/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Gual A	Sí	288/2	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Ladewig	Sí	61/2	No		Sí	Dudoso	Sí	Sí
Lhuintre	Sí	569/2	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Paille	Sí	538/3	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Pelc	Sí	188/3	No	No	No	No	Sí	Sí
Poldrugo	Sí	246/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Roussaux	Sí	127/2	No		Sí	Dudoso	Sí	Sí
Sass	Sí	272/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Tempesta	Sí	330/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Whitworth	Sí	448/2	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí

En general, la calidad metodológica de los estudios incluidos es buena, ya que el 80% de ellos obtuvieron una puntuación de 4 puntos según la escala de Jadad, y el resto obtuvieron una puntuación de 3 puntos.

Asimismo, todos los estudios ofrecen evidencia de grado A1, a excepción de uno, que se clasifica como A2 en la escala de Hadorn.

Resultados

Por medio de un metaanálisis se combinaron los resultados de los 12 estudios,

que tienen lugar en ámbito ambulatorio, con el fin de mantener la homogeneidad en las condiciones de los sujetos que participan en el ensayo. Así fue excluido el estudio de Roussaux⁵⁵, debido a que los sujetos participantes en el mismo estaban hospitalizados y, por tanto, no se encontraban bajo las mismas condiciones que los participantes en el resto de los estudios.

No fueron incluidas en el análisis de los efectos del acamprosato todas las medidas de resultado, sino que se evaluaron únicamente las tres siguientes:

1. Abstinencia continua.
2. Días de abstinencia acumulada (CAD).
3. Cumplimiento (número de pacientes que permanecen en el tratamiento al finalizar el estudio).

En el caso de la abstinencia continua y del cumplimiento, las variables son dicotómicas y la medida de efecto utilizada para combinar los resultados de los estudios individuales fue el Odds Ratio, calculado mediante el modelo de efectos fijos.

Sin embargo, los días de abstinencia acumulada son una variable continua y, por lo tanto, los estimadores de efecto para cada estudio

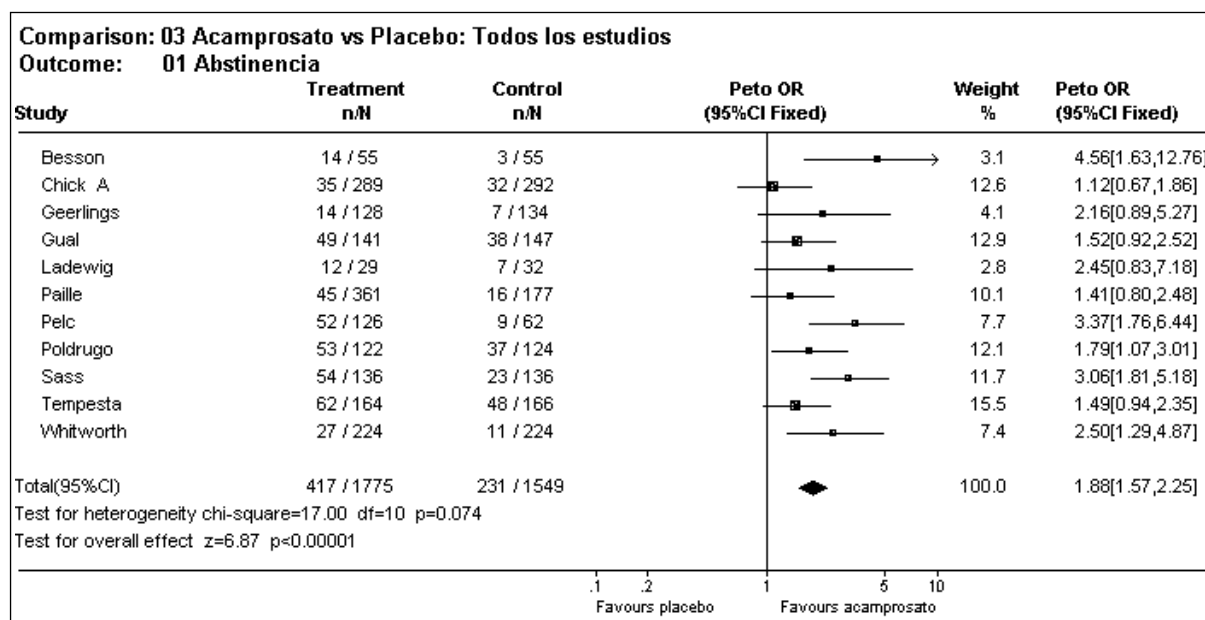
eran las diferencias entre las medias de los grupos de intervención y control.

Abstinencia continua

La abstinencia continua a lo largo de todo el estudio se evaluó en 11 artículos^{9,12,19,20,32,49,50,54,57,64}, con un total de 3.324 sujetos.

El efecto obtenido con el acamprosato fue significativamente superior al del placebo [Peto OR (95% CI Fixed) 1,88 (1,57, 2,25)] ($p<0,00001$), con un tamaño global de 417 sujetos en el grupo de intervención y de 231 sujetos en el grupo control que se mantuvieron abstinentes durante todo el estudio (fig. 13).

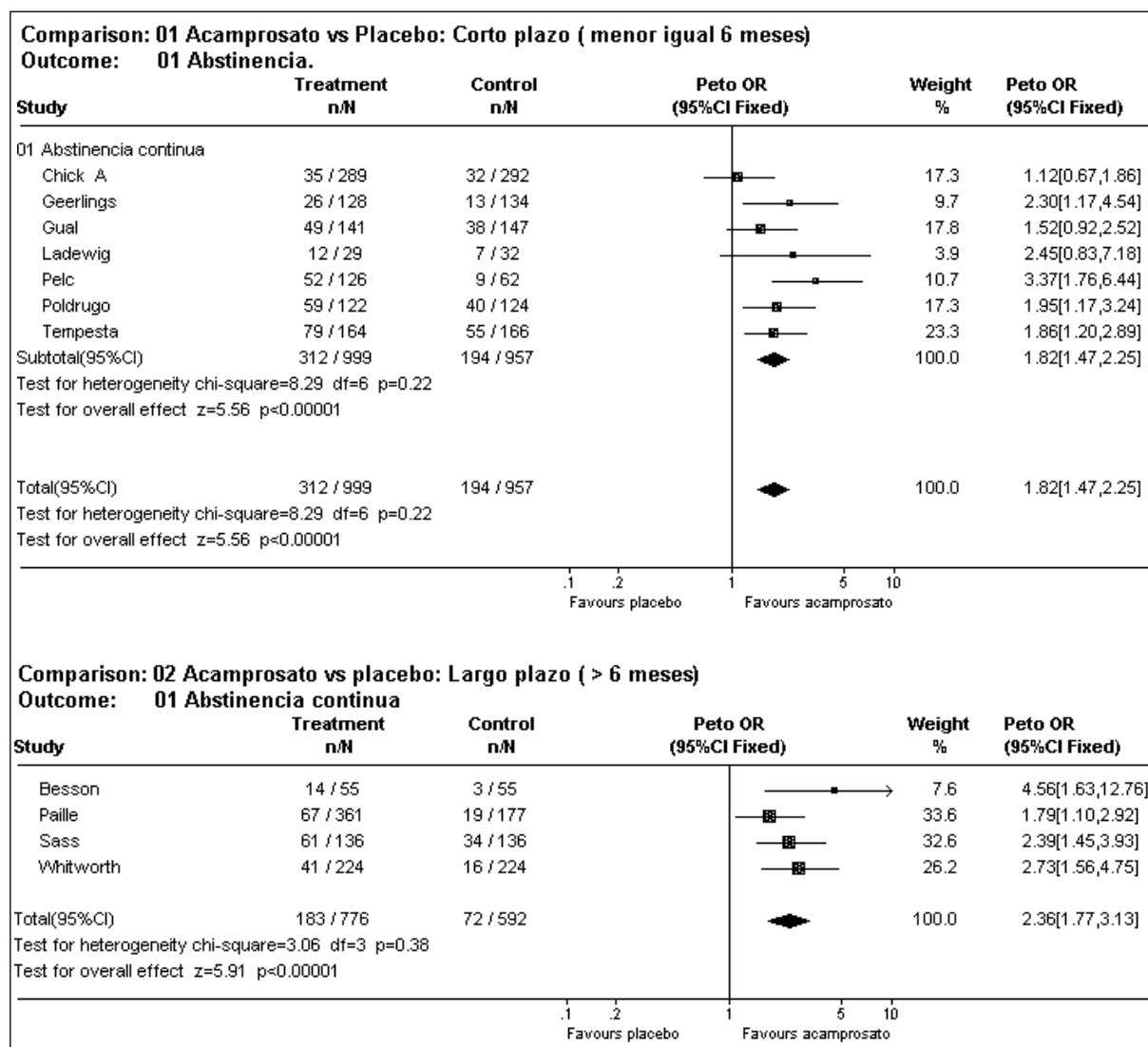
Figura 13



Se evaluó también en función de la duración del estudio y se obtuvo un efecto a favor del acamprosato en ambos grupos (fig. 14); sin embargo, el estimador combinado del efecto tuvo un valor mayor para los estudios de más de 6 meses de duración^{9,49,57,69} [Peto OR (95% CI Fixed) 2,36 (1,77, 3,13)] ($p<0,00001$) que para aquellos de duración^{12,19,20,32,50,54,64} inferior o igual a 6 meses [Peto OR (95% CI Fixed) 1,82 (1,47, 2,25)] ($p<0,00001$).

Asimismo, se vio el efecto en el período de seguimiento, en el cual también se observó un efecto superior para el acamprosato en relación con el placebo, con un valor del estimador combinado mayor en los estudios de duración mayor de 6 meses^{49,57,69} [Peto OR (95% CI Fixed) 2,22 (1,59, 3,10)] ($p<0,00001$) en relación con los de menor duración^{19,54,64} [Peto OR (95% CI Fixed) 1,68 (1,22, 2,31)] ($p=0,002$).

Figura 14



Abstinencia acumulada

Los días de abstinencia acumulada (CAD) fueron evaluados en 7 estudios^{9,19,20,49,54,64,69}, con un total de 2.222 sujetos. Los estudios de Sass⁵⁷ y Pelc⁵⁰ tuvieron que ser retirados del metaanálisis para obtener una población homogénea ($p<0,00001$). Los resultados (fig. 15) muestran un efecto a favor del acamprosato en comparación con el placebo [WMD (95% CI Fixed) 26,55 (17,56, 35,54)] ($p<0,00001$).

En cuanto a los resultados obtenidos en función de la duración de los estudios, se observó un efecto a favor del acamprosato independientemente de la duración (fig. 16), pero el valor del estimador de efecto combinado resultó ser mayor en los estudios de más de 6 meses de duración^{9,57,69} [WMD (95% CI Fixed) 47,02 (29,15, 64,90)] ($p<0,00001$) en comparación con los de duración menor o igual a 6 meses^{19,20,54,64} [WMD (95% CI Fixed) 21,19 (12,66, 29,71)] ($p<0,00001$).

Figura 15

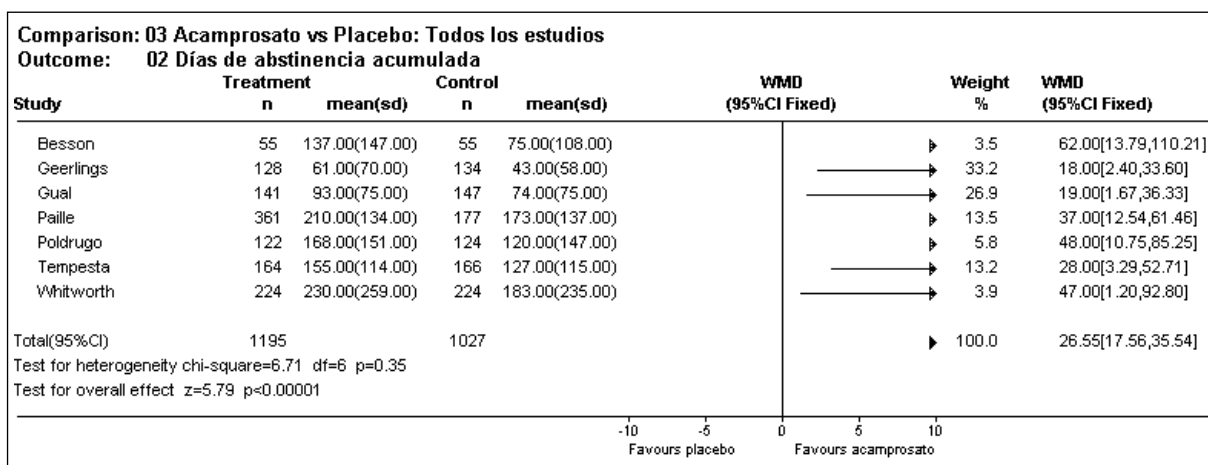
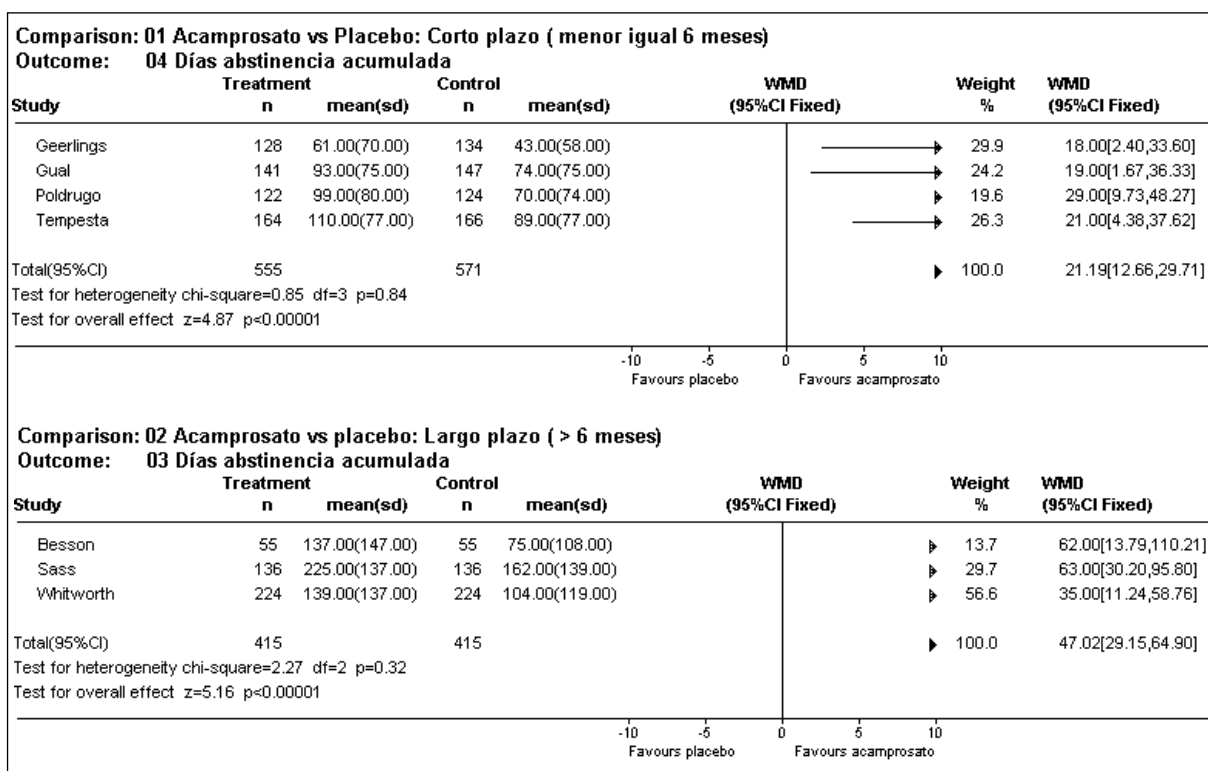


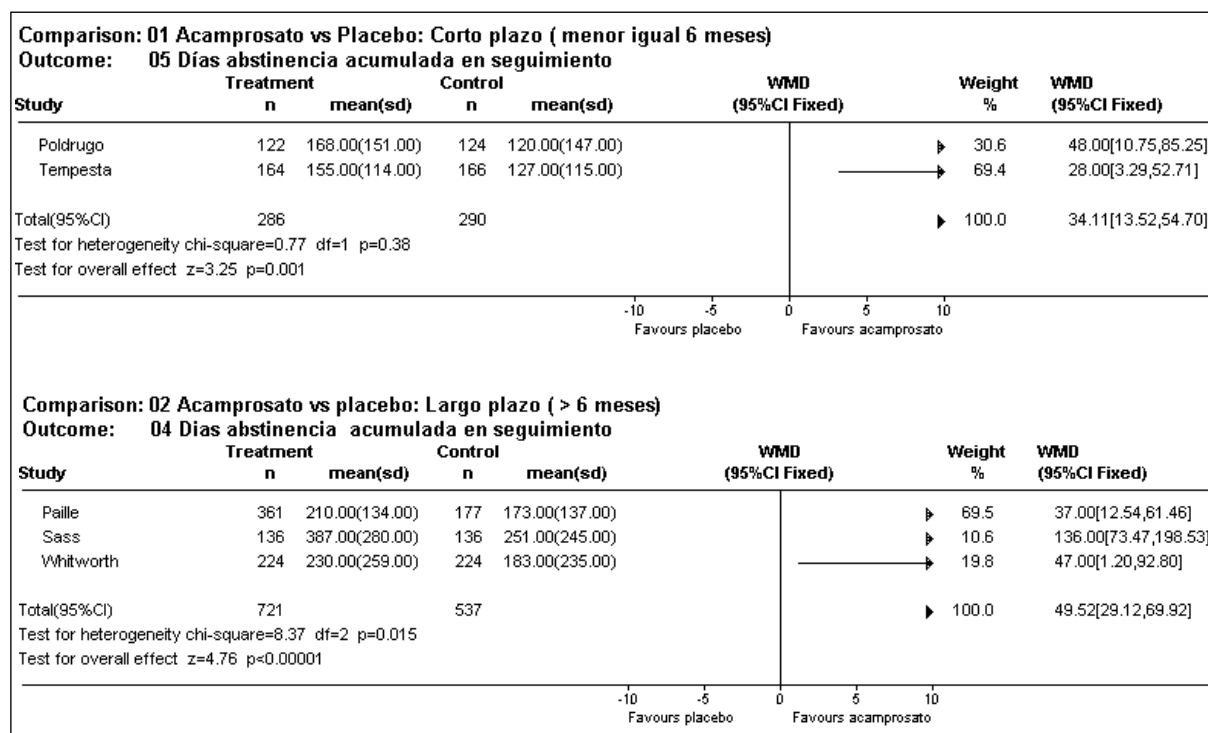
Figura 16



En el período de seguimiento se apreció un efecto favorable al acamprosato (fig. 17), manteniéndose el valor mayor del estimador de efecto combinado en los estudios de mayor duración^{49,57,69} [WMD (95% CI Fixed) 49,52 (29,12, 69,92)] (p<0,00001) respecto a los de menor duración^{54,64} [WMD (95% CI Fixed) 34,11 (13,52, 54,70)] (p=0,001). Sin embargo, en los estudios de mayor duración la población es heterogénea, posiblemente a causa del estudio de Sass⁵⁷, que difiere bastante en el nú-

mero de pacientes respecto a los de Paille⁴⁹ y Whitworth⁶⁹, lo que podría justificar el menor consumo de dicha población respecto a las otras. Si en lugar de la diferencia ponderada de medias se calcula la diferencia estandarizada de medias como medida de efecto, obtenemos homogeneidad en la población (p=0,11) y se sigue manteniendo la significación estadística a favor del acamprosato [SMD (95% CI Fixed) 0,30 (0,18, 0,41)] (p<0,00001).

Figura 17



Marcadores biológicos

En varios estudios sobre acamprosato (ver Anexo II, tabla 2) se han utilizado diversos marcadores biológicos como: gamma glutamil transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (ASAT), alanina aminotransferasa (ALAT), transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) y volumen corpuscular medio (VCM); siendo el valor de GGT, indicador de consumo reciente de alcohol, el más utilizado.

En conjunto, la expresión de estas variables es muy dispar y con frecuencia opaca, por lo que no hemos procedido a su análisis integrado.

La evolución favorable de la GGT resulta significativa en varios estudios. Así, Sass⁵⁷ observa que acamprosato reduce dichos valores de manera significativa frente a placebo (OR: -23 (-44,23, -1,77; p=0,03). En otros estudios la mejoría en los valores de GGT se expresa mediante el ratio GGT final/GGT inicial, cuyo resultado es GI=0,415±0,04 versus GC=0,496±0,04 (p=0,024)²⁰; o mediante el porcentaje de sujetos con valores dentro de límites prefijados: 32% menor en GI (p=0,016)³⁵; 42,8% versus 29,4% (p=0,011) y 35,3% versus 21,5% (p=0,015) a los 6 y 12 meses, respectivamente⁴⁹; y también a los seis meses, 39% versus 21%, (p=0,0017)⁵⁴. En otros casos^{9,50} se consigna la mejoría aunque sin cuantificarla.

Compulsión (craving)

Sólo 8 estudios sobre acamprosato^{9,12,20,49,54,55, 57,64} evalúan el *craving* o compulsión mediante diferentes instrumentos de medida. La mayoría de ellos utilizan escalas visuales analógicas de 100 mm^{9,12,64} ó 200 mm⁵⁷; Roussaux⁵⁵ utiliza una escala visual analógica de cuatro puntos; Gual²⁰ una escala de autopuntuación de cuatro puntos que abarca desde 1 (indiferencia por el alcohol) hasta 4 (deseo incontrolable por el alcohol); y Paille⁴⁹ lo categoriza en tres niveles (nulo, controlable e incontrolable). Tal variedad en la medición del efecto y en la expresión de los datos nos ha impedido la realización de un metaanálisis.

Los resultados sólo muestran diferencias significativas en el trabajo de Chick¹², en el que se observa un descenso significativamente mayor en el grupo de intervención tras 2 y 4 semanas de tratamiento (p<0,001) y al mes de terminado éste (p=0,022), y en el de Paille⁴⁹, en que a los tres meses de tratamiento no padecía *craving* el 59,4% del grupo tratado con mayores dosis de acamprosato, frente al 40% del grupo control.

No son significativos los resultados de Gual²⁰, aunque el grupo de acamprosato presenta mayor número de pacientes sin *craving* y durante más tiempo que el de control; Roussaux⁵⁵, que evalúa los resultados en relación con los niveles basales (GI=1,75 vs. 0,20,

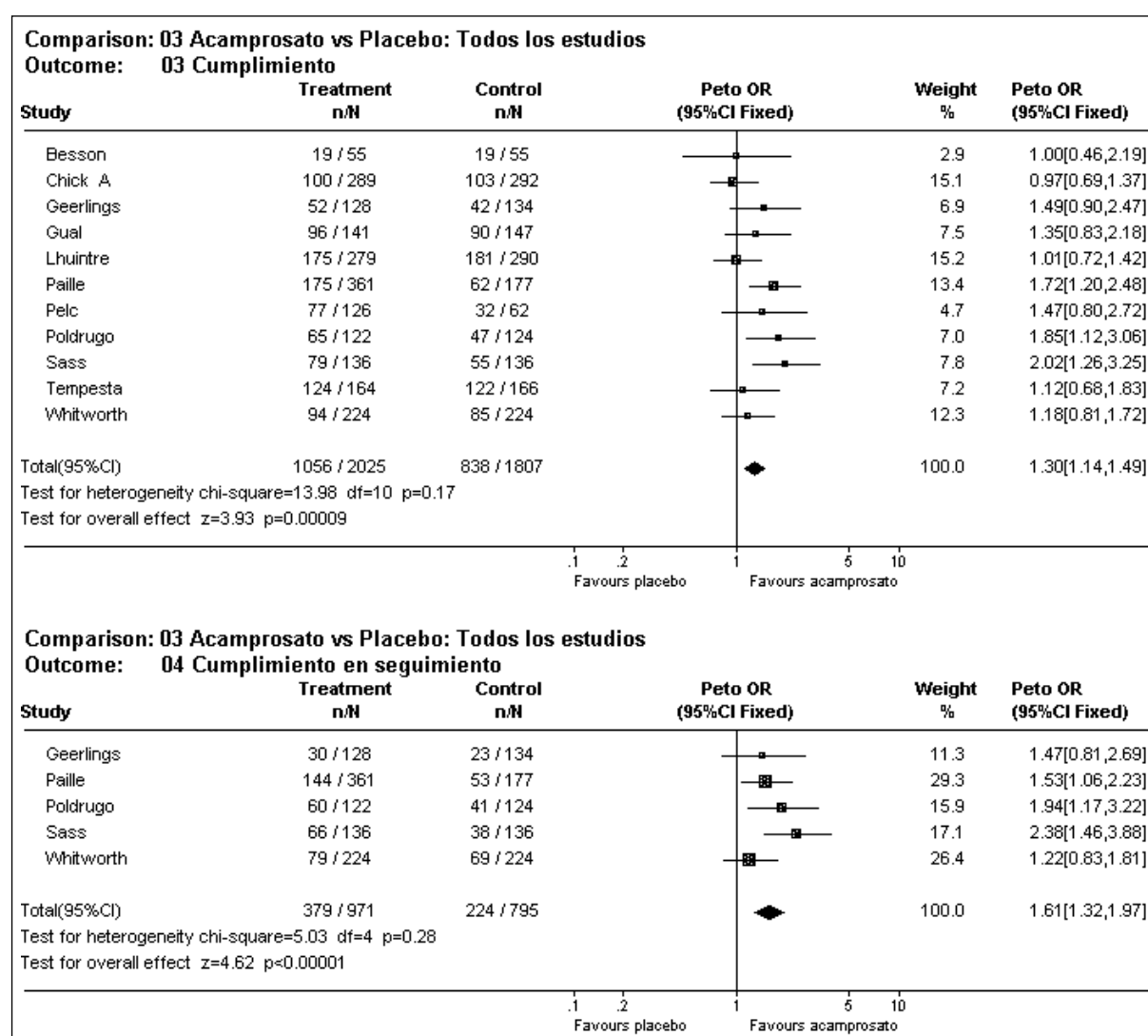
GC=1,67 vs. 0,05), y Sass⁵⁷ a los 12 meses [(GI=65±42 (n=78) vs. GC=71±38 (n=54)] con un OR=−6 (−19,77, 7,77) (p=0,4).

Cumplimiento

El cumplimiento fue evaluado al final del período de tratamiento y al final del período de seguimiento, expresándose como el número de sujetos que permanecen en el estudio al terminar cada una de las fases del mismo. Así, el cumplimiento al finalizar la fase de tratamiento fue valorado en 11 estudios^{9,12,19,}

20,35,49,50,54,57,64,69 sobre un total de 3.832 sujetos, mientras que el cumplimiento al finalizar la fase de seguimiento, y por tanto todo el estudio, fue valorado únicamente en 5 estudios^{19,49,54,57,69} con un total de 966 sujetos. En ambas valoraciones se observó un efecto favorable hacia el acamprosato (fig. 18); sin embargo, el valor del estimador combinado del efecto resultó mayor durante la fase de seguimiento [Peto OR (95% CI Fixed) 1,61 (1,32, 1,97)] (p<0,00001) que durante la fase de tratamiento [Peto OR (95% CI Fixed) 1,30 (1,14, 1,49)] (p=0,00009).

Figura 18



Efectos adversos

Los efectos adversos del acamprosato son poco frecuentes, se informa principalmente de casos de diarrea y, en ocasiones, de cefaleas, confusión, vértigo y prurito. Los resultados del metaanálisis (fig. 19) evalúan los efectos adversos gastrointestinales, diarrea

principalmente, mostrando un efecto a favor del control [Peto OR (95% CI Fixed) 1,69 (1,38, 2,07)] ($p < 0,00001$).

En cuanto a la retirada prematura del estudio por los efectos adversos (fig. 20), no hay diferencias estadísticamente significativas entre el acamprosato y el placebo [Peto OR (95% CI Fixed) 1,29 (0,79, 2,11)] ($p = 0,3$).

Figura 19

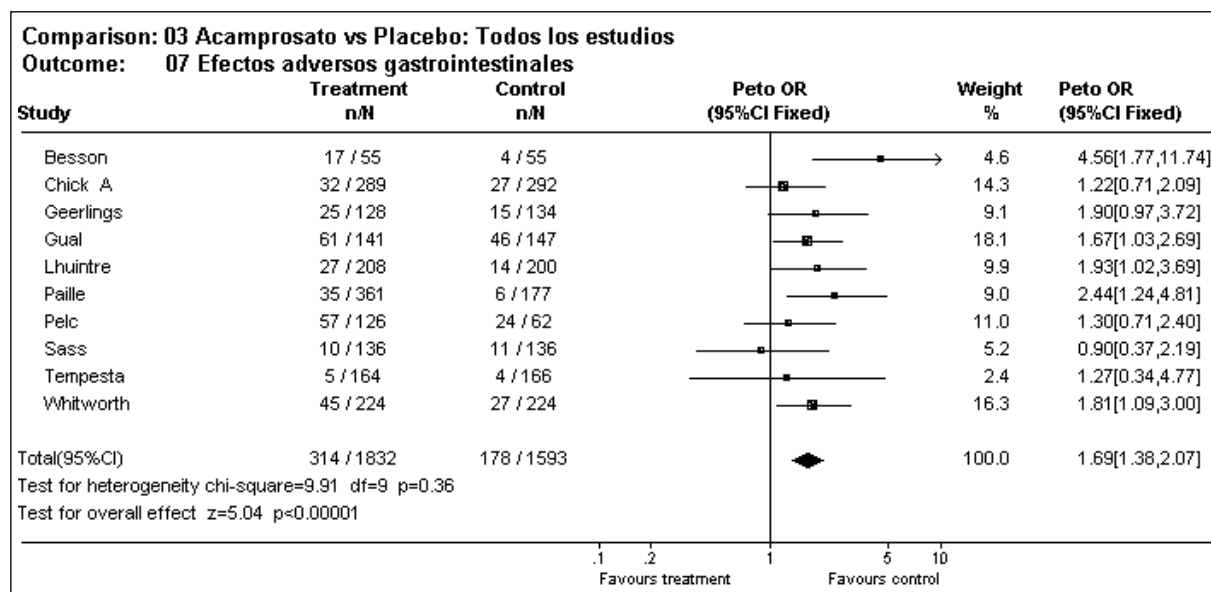
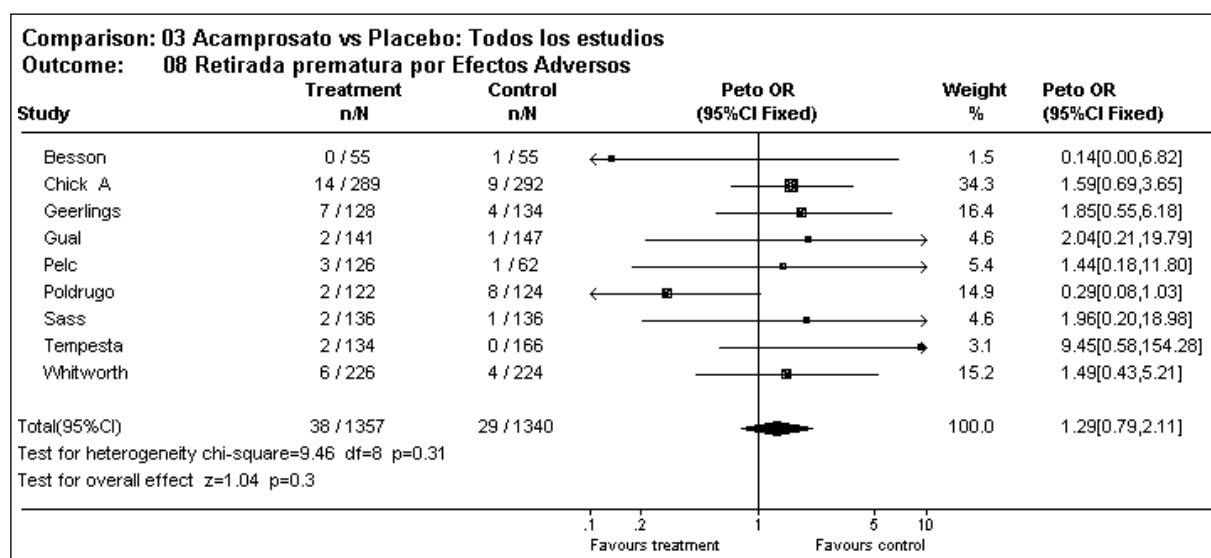


Figura 20



Discusión

Aunque el tratamiento farmacológico está plenamente aceptado en el síndrome de abstinencia alcohólica, la experiencia en el tratamiento de la dependencia aún es limitada. El presente estudio se ha realizado con el objetivo de mostrar una panorámica del papel de recientes enfoques farmacológicos —acamprosato y antagonistas opiáceos— en el tratamiento de la dependencia alcohólica. Su intención última es que pueda ser de utilidad para orientar las decisiones terapéuticas. En consecuencia, dado que la decisión clínica se basa en la relación entre los posibles beneficios y los efectos adversos de dichas medicaciones, este estudio se centra en el análisis de su eficacia y seguridad.

Con dicho objetivo se ha realizado una revisión sistemática de la literatura médica desde 1990 hasta septiembre de 2002 empleando unos criterios claramente predefinidos. El análisis de las medidas de eficacia y de la seguridad de los fármacos en estudio se ha realizado tanto de manera individual, en cada uno de los estudios finalmente seleccionados, como de forma combinada cuando ello ha sido posible. Dicho análisis se ha visto en ocasiones dificultado por varias razones, entre las que destacan las siguientes: no todos los estudios analizan las mismas variables de interés; ni describen los resultados de forma similar; ni presentan datos numéricos primarios en las variables examinadas; ni, en las variables continuas, todos los artículos aportan la medida del grado de dispersión.

Sin embargo, y a pesar de estas diferencias, debe reseñarse que se trata de estudios de una aceptable calidad; que, dentro de cada enfoque farmacológico, la metodología empleada es bastante similar, y que es notable el grado de evidencia que puede derivarse de sus resultados.

Aunque es posible una tendencia a que los estudios más precoces publiquen unos resultados más favorables que los más recientes, a diferencia de algunos autores²⁹, no hemos observado diferencias en los resultados que pudieran estar significativamente asociadas al año de publicación de los estudios.

Por otro lado, aunque no se ha demostrado en la presente revisión, no se puede rechazar la

posibilidad de que exista un sesgo de publicación que, al favorecer los estudios con resultados positivos frente a aquellos otros con resultados negativos o no significativos, actúe a favor del tratamiento experimental. No podemos descartar la posibilidad de que la inclusión de estudios no publicados probablemente hubiera modificado los resultados obtenidos, sin embargo, en la elaboración de esta revisión se ha optado de forma deliberada, por las razones ya comentadas, por no incluir dichos estudios. Sin embargo, entendemos que este sesgo se compensaría de algún modo en la medida en que hemos incluido los resultados de la población por intención de tratar y no sólo de la que completa el tratamiento, lo que determina un desplazamiento conservador sobre el efecto de los fármacos analizados y hace poco probable que las intervenciones parezcan eficaces cuando en realidad no lo son.

Antagonistas opiáceos

Respecto al empleo de antagonistas opiáceos, los resultados obtenidos en esta revisión parecen confirmar la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica con naltrexona como tratamiento adyuvante de la dependencia alcohólica. Las principales medidas de resultado empleadas en su análisis han sido las siguientes: el porcentaje de sujetos abstinentes durante todo el estudio; el porcentaje de recaídas; el tiempo hasta la recaída; el porcentaje de días de ingesta; el número de consumiciones por día de ingesta; el grado de urgencia para la ingesta alcohólica; el porcentaje de sujetos que completan el período de tratamiento, y el número y tipo de efectos adversos.

Aunque existen diferencias en los resultados de los estudios individuales, el valor del estimador de efecto combinado indica que el tratamiento ambulatorio con naltrexona durante 12 semanas parece ser eficaz, reduciendo el consumo de alcohol en los pacientes con dependencia alcohólica, pero no modifica significativamente la tasa de abstinencia. Los beneficios del tratamiento se han mostrado estadísticamente significativos en las siguien-

tes medidas de eficacia: tasa de recaídas tanto durante la fase de tratamiento activo como durante el seguimiento; tiempo hasta la recaída; porcentaje de días de ingesta; días de ingesta abundante; número de consumiciones estándar por día de ingesta; consumo total, y grado de compulsión. Sin embargo, naltrexona no modifica significativamente la tasa de abstinencia, definida ésta como la ausencia de consumo de alcohol durante la fase de tratamiento activo o durante la fase de seguimiento.

Los resultados muestran un mayor grado de discrepancia en el caso de tratamientos más prolongados. Así, Landabaso³³ observa una mejora en la tasa de abstinencia en los pacientes que reciben naltrexona durante 6 meses. Sin embargo, debe subrayarse que el análisis de los resultados de este estudio presenta importantes limitaciones, entre las que destaca el escaso tamaño muestral, lo que reduce su validez externa, y la ausencia de referencias a la medicación aversiva. Por otro lado, Krystal³¹ no observa datos de eficacia de naltrexona ni sobre el porcentaje de días de ingesta ni sobre el número de consumiciones por día de ingesta tras 12 meses de tratamiento con naltrexona.

Las diferencias en el efecto del tratamiento observadas entre los estudios pueden explicarse por diversos factores, entre los que consideramos relevantes los siguientes: el tamaño muestral, que en muchas ocasiones es inadecuado y determina un escaso poder estadístico; la diferente tasa de adherencia; el período de abstinencia previo al inicio del estudio; la disparidad en el tipo e intensidad de las terapias psicosociales asociadas; los diversos instrumentos empleados para la medición de las variables resultado y su validación, y las características de la población estudiada. Respecto a este punto, aunque es cierto que todos los estudios aplican estrictos criterios de inclusión, restringiéndolos a pacientes con el diagnóstico de dependencia alcohólica según los criterios DSM-III-R o DSM-IV, su gravedad difiere notablemente, oscilando entre la dependencia leve o moderada^{4,34,37,38} y la grave³¹. Además, aunque en prácticamente todos ellos se incluye a pacientes médicamente estables, sin otras comorbilidades o dependencias ni, en general, refractarios a tratamientos previos, sí existen disparidades tanto en factores demográficos, como edad, sexo y etnia, como en otras características sociales cuya importancia está ampliamente reconocida. Así, no todos los participantes muestran el mismo grado de estabilidad social, entre la que se incluye

la situación familiar y la laboral. Es sabido que las personas con dependencia alcohólica que cuentan con adecuado soporte familiar y empleo tienen un mejor pronóstico que aquellas que carecen de familia y están desempleadas^{17,25}, y es evidente que ello puede modificar los resultados y explicar parte de las discrepancias entre los estudios, pues entre ellos existen importantes diferencias en dichos aspectos.

Sin embargo, y a pesar de estas diferencias, nuestros resultados son en general comparables a los obtenidos por otros autores^{1,2,8,25,29,61,62,68}.

En cuanto a la tasa de recaídas, coinciden plenamente con los obtenidos en varias revisiones recientes^{2,29,61,62,68} en las que se establece que naltrexona reduce significativamente la tasa de recaídas durante la fase de tratamiento activo. Igualmente, observan que naltrexona prolonga el tiempo hasta la recaída^{2,25,68}.

En cuanto a las variables que miden el consumo de alcohol, también otros autores observan que los sujetos tratados con naltrexona consumen significativamente menos alcohol durante el estudio que los tratados con placebo, evaluado dicho consumo como el porcentaje de días de ingesta^{25,29,61,62,68}, el número de consumiciones estándar por día de ingesta^{29,61,62} o el consumo total².

Resultados diferentes se observan respecto a las tasas de abstinencia, ya que si bien nuestros datos coinciden con los obtenidos por Agosti¹ y West⁶⁸, no lo hacen con los de otros autores^{29,61,62}. En tres revisiones recientes, Srisurapanont⁶¹, Streeton⁶² y Kranzler²⁹ observan que el tratamiento con naltrexona durante 12 semanas mejora significativamente la tasa de abstinencia. Los datos de Streeton⁶² indican que, comparada con placebo, la administración de naltrexona aumenta en un 10% los sujetos que no consumen alcohol durante la fase de tratamiento activo. En nuestro caso, el análisis combinado de las diferencias de riesgo entre los estudios que evalúan esta variable muestra que aunque la administración de naltrexona se acompaña de un 5% más de sujetos abstinentes, el intervalo de confianza oscila entre cero y el 10% y carece de significación estadística.

En el presente estudio la abstinencia se ha analizado con 1.077 pacientes correspondientes a 10 estudios que han empleado una metodología similar y de análoga calidad, se han llevado a cabo en el mismo período de tiempo y han utilizado la misma definición de la variable resultado. La consistencia entre los es-

tudios se confirma mediante la homogeneidad de los datos y, además, el modelo de efectos fijos empleado parece el adecuado para el cálculo del estimador de efecto combinado¹⁶. Dicho modelo es asimismo el empleado tanto por Srisurapanont como Streeton. Entre las posibles causas que puedan explicar la diferencia de resultados consideramos que el período incluido en la búsqueda —1966-1999 en el caso de Srisurapanont⁶¹, 1976-enero de 2001 en el de Streeton⁶² y 1985-2000 en el de Kranzler²⁹—, así como la exclusión en el presente informe de estudios no publicados de forma estructurada, condicionan una selección de estudios diferente tanto por su número como por sus características de pacientes analizados.

Streeton⁶² excluye a dos de los estudios^{24,30} incluidos en el presente análisis, ambos con resultados negativos para naltrexona. Los autores justifican la exclusión del estudio de Hersh²⁴ aduciendo que incluye pacientes con dependencia a alcohol y cocaína, mientras que, según nuestro criterio, dicha exclusión no es necesaria por dos motivos: primero, porque dicha población refleja mejor la polidependencia que se presenta en la clínica y, segundo, porque no se demuestra heterogeneidad con su inclusión. Por otra parte, justifican la exclusión del estudio de Kranzler³⁰ porque en Australia no se había autorizado la nefazodona, fármaco que se emplea en uno de los brazos del estudio. Si bien es cierto que uno de los objetivos de dicho estudio es comparar la eficacia y seguridad de nefazodona frente a placebo y frente a naltrexona, no cabe ignorar que otro es la propia comparación entre naltrexona y placebo, y en la publicación los autores diferencian claramente los resultados de cada una de las comparaciones, por lo que hemos optado por incluir sus resultados al considerar que, en tal aspecto, cumple los criterios de inclusión predefinidos.

Otros estudios no incluidos en dichas revisiones anteriores, pues se han publicado en 2001 ó 2002, son el de Guardia²¹, cuyos resultados no favorecen a naltrexona en relación a las variables de abstinencia, y el realizado por Krystal y cols.³¹ sobre 627 pacientes y que tampoco observa eficacia de naltrexona sobre el porcentaje de días de ingesta.

En consonancia con los hallazgos de otros autores⁶⁸, este estudio muestra que naltrexona parece reducir el grado de compulsión o necesidad imperiosa de ingerir alcohol. Sin embargo, debe reseñarse que la evaluación de esta variable presenta limitaciones importantes,

ya que si bien se determinan en prácticamente todos los estudios, tanto el momento como la herramienta empleada para su medición varían notablemente, lo que dificulta la estimación del efecto combinado y reduce la fuerza de la evidencia derivada del resultado obtenido.

Nuestros resultados, al igual que los de Srisurapanont⁶¹, indican que los efectos de naltrexona persisten mientras dura el tratamiento activo, pero van decayendo progresivamente a lo largo del período de seguimiento, hasta que terminan por desaparecer.

Atendiendo a los parámetros hepáticos, varios investigadores³ han demostrado su utilidad, especialmente la de GGT, como marcadores biológicos objetivos del consumo de alcohol y señalan la conveniencia de incluir su determinación en las investigaciones clínicas. Gran parte de los estudios que se han incluido en el presente análisis han empleado dichos parámetros para describir las características basales de la población de estudio, corroborar los datos proporcionados por el paciente sobre el grado de ingesta alcohólica, como una medida objetiva de la seguridad en caso de fármacos con metabolismo hepático como es el caso de naltrexona, e incluso algunos^{4,13,21,23,34,37,39,41,42,56} los han empleado como criterio de exclusión. Los resultados de esta revisión indican que naltrexona reduce los valores de GGT, ASAT y ALAT de manera significativa frente a placebo, y no se han demostrado efectos hepatotóxicos significativos.

Aunque, en sentido estricto, la tasa de adherencia al tratamiento no pueda considerarse una medida de efecto de los fármacos en estudio, ciertamente es importante como indicador de la tasa de retención en el estudio y, por tanto, como indicador, al menos indirecto, de los efectos adversos y la eficacia. Diversos autores^{45,61} han puesto de manifiesto que el tratamiento con naltrexona se acompaña de una escasa tasa de adherencia al tratamiento, lo que puede tener una gran importancia clínica ya que, como sucede en otros muchos procesos, la adherencia al tratamiento ha demostrado ser un factor fundamental en la remisión de la dependencia alcohólica⁶³. Entre los autores incluidos en esta revisión, son varios los que observan que los efectos de naltrexona son más favorables en aquellos pacientes que completan el tratamiento^{31,67} o toman al menos el 70-80% de la medicación^{13,41} y asisten a todas las visitas^{13,34}. A este respecto, es importante destacar que aunque el número de pacientes tratados con

naltrexona que completan el tratamiento varía enormemente entre los diferentes estudios, oscilando entre el 40-90% en el conjunto de los incluidos en esta revisión, escasamente lo hace un 60% de los pacientes a los que se administra naltrexona. Sin embargo, cifras similares se observan también en el grupo de comparación sin que existan diferencias significativas entre ambos. La tasa de cumplimiento observada en nuestro análisis es algo superior a la encontrada por otros autores recientemente⁶¹, quienes además han observado una mayor tasa de abandono o incumplimiento en el grupo tratado con naltrexona. Es probable que la discrepancia se deba a la diferente selección de estudios.

Respecto a las diferencias entre los estudios individuales debe señalarse que, en parte, pueden ser debidas a diversos elementos como el desigual método empleado para su cálculo; así, en alguno de ellos el grado de adherencia puede estar sobrevalorado al basarse en el recuento de pastillas y en la información de los participantes o convivientes y no en otros métodos más objetivos, otras características del programa como el grado de motivación o el tipo de intervenciones asociadas, y no sólo a los efectos adversos del fármaco.

Todos los estudios incorporan cierto tipo de terapia psicosocial, si bien su estructura e intensidad son muy diferentes y aún no se ha establecido con claridad cuál de ellas es la mejor⁸ o la que mejor se ajusta al perfil terapéutico de naltrexona^{8,62,63}. Estudios como el de Heinala²³ sugieren que existe una clara interacción entre naltrexona y el tipo de terapia psicosocial, y que naltrexona ejerce efectos significativamente favorables en aquellos que reciben un tipo de psicoterapia dirigida a saber manejar situaciones de ingesta limitada, permitiéndoles la toma de pequeñas cantidades de alcohol mientras están recibiendo la medicación (aun cuando el objetivo primario del estudio sea lograr la abstinencia), en tanto que no ejerce efecto beneficioso alguno, e incluso existe una tendencia a aumentar la tasa de recaídas, en aquellos que reciben terapia dirigida a mantener la abstinencia absoluta. Por el contrario, los estudios de O'Malley^{43,44}, Latt³⁴ y Monti⁴¹ no han encontrado asociación alguna entre el tratamiento con naltrexona y el tipo de terapia psicosocial empleado. Estos autores señalan que la eficacia de los antagonistas opiáceos es independiente del soporte psicoterapéutico, sin que exista interacción entre ambas formas de tratamiento, y sugieren que no está absolutamente comprobada la necesidad de administrar naltrexona junto a terapia psicosocial formal. Sin embargo,

aunque no esté claramente establecida la necesidad de la psicoterapia⁸ y exista la posibilidad de que los antagonistas opiáceos puedan emplearse sólo con ciertas instrucciones para los pacientes y un mínimo de rehabilitación²³, parece aconsejable que naltrexona se administre en el marco de un programa que incluya alguna forma de terapia psicosocial, hasta que se disponga de datos científicamente apropiados para sustentar otros abordajes⁶⁸.

Diversas revisiones, incluido el presente informe, han mostrado una elevada tasa de efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales y neuropsiquiátricos, asociados a la administración de naltrexona. Dichos efectos adversos se han considerado los causantes de una mala adherencia al tratamiento y, en consecuencia, responsables de una menor eficacia^{45,67}. En contra de esta opinión, nuestros resultados coinciden con los de Streeton⁶² e indican que, en general, naltrexona parece ser aceptablemente tolerada, sin que los efectos adversos reduzcan significativamente la tasa de retención en los estudios. A este respecto, resulta sugestivo evocar el modelo de riesgos propuesto en 1989 por Lubsen y Tijssen³⁶, que parece ajustarse a la experiencia de los antagonistas opiáceos en el tratamiento de la dependencia alcohólica, según la cual diferentes autores han constatado un aumento de los efectos secundarios en los pacientes con dependencia menos severa.

Varios de los resultados que se muestran en esta revisión parecen apoyar una nueva forma de plantear el objetivo terapéutico de naltrexona y sugieren que, en el caso de los antagonistas opiáceos, quizá deba replantearse el tratamiento de la dependencia alcohólica orientada al objetivo prioritario de lograr la abstinencia completa del paciente.

Recientemente se ha comenzado a valorar que la abstinencia constituye un resultado demasiado estricto y quizá poco realista¹, y aunque el porcentaje de pacientes que no consumen cantidad alguna de alcohol se ha considerado tradicionalmente la variable fundamental en el tratamiento de la dependencia alcohólica, cada vez cobra mayor importancia la consideración de otras variables relacionadas con un menor consumo alcohólico, como la tasa de recaídas o los días de ingesta abundante. De hecho, dos de los más recientes estudios incluidos en esta revisión y en los que participa un importante número de pacientes, como son los de Chick¹³ y Guardia²¹, tienen como variable principal el tiempo hasta la recaída, definida habitualmente por el número de consumiciones por ocasión

de beber, más de cuatro en hombres y de tres en mujeres, o como una ingesta superior a 5 días por semana.

Es posible que, de acuerdo a la hipótesis de Sinclair⁶⁰, la naltrexona deba administrarse en diferente forma y con un objetivo diferente, con objeto de que el paciente sea capaz de reducir el consumo de alcohol. Dicha reducción disminuye la morbilidad de la dependencia alcohólica⁶³ y aparece como un objetivo más fácil de lograr.

La hipótesis de Sinclair sostiene no sólo que si no hay ingesta alcohólica no es posible el efecto de los antagonistas opiáceos, sino que el ingerir alcohol mientras un antagonista bloquea el refuerzo positivo causado por el etanol termina por suprimir la ingesta alcohólica y la compulsión⁶⁰. Esta hipótesis, según la cual los antagonistas opiáceos ejercen su efecto terapéutico por un mecanismo denominado de «extinción farmacológica», se basa en estudios preclínicos realizados en modelos murinos validados^{10,58-60} en los que se observó que tales antagonistas eran beneficiosos cuando los animales continuaban bebiendo, de donde se concluyó que dichos fármacos producen una supresión del consumo voluntario de alcohol que se hace más fuerte cada día que se produce una ingesta alcohólica.

Si dichos modelos experimentales son capaces de reproducir o predecir lo que sucede en personas con dependencia alcohólica, sus resultados deben considerarse de tal importancia clínica que permitirían modificar las pautas de tratamiento de dichos pacientes¹⁰. En ese caso y de acuerdo a la hipótesis previa, la naltrexona debería administrarse, sin período de abstinencia ni desintoxicación previos, a pacientes que continúan consumiendo alcohol. Además, naltrexona se administraría con el objetivo de reducir el grado de compulsión y la ingesta alcohólica de forma progresiva hasta unos niveles bajos y manejables por el paciente, que llegarían hasta la abstinencia si éste así lo elige.

Desde el punto de vista clínico, los resultados de diversos estudios^{33,48,65-67} apoyan esta forma de plantear el uso de naltrexona en el tratamiento de la dependencia alcohólica. En uno de ellos, Volpicelli no observó ningún beneficio de naltrexona mientras los pacientes permanecían abstinentes. En concreto, no fue mejor que placebo para retrasar la primera toma de alcohol, pero, como concluyen los propios autores, el efecto primario de naltrexona se advirtió en los pacientes que continuaron bebiendo durante la fase de tratamiento activo. De igual manera, en el estudio

de Oslin⁴⁸, aunque con escaso número de pacientes pero realizado sin fase de desintoxicación previa, se observa que naltrexona se acompaña de una tasa significativamente menor de recaídas en el subgrupo de pacientes que continúan bebiendo, en tanto que globalmente no existen diferencias frente a placebo.

Son varios los estudios^{4,23,24} que han evaluado los efectos de naltrexona sin período de abstinencia o desintoxicación previos, sin que se hayan observado diferencias sustanciales en los resultados ni efectos adversos significativos. Al contrario, sus resultados reproducen los generales y sus autores concluyen que no es necesaria la desintoxicación previa. De ser cierta esta hipótesis, la posibilidad de eliminar la necesidad de un período de abstinencia o de un proceso de desintoxicación previos parece tener indudables ventajas. En primer lugar, porque aumentaría la cantidad de pacientes que podrían ser tratados. Numerosos estudios muestran cómo tales requisitos reducen enormemente el número de pacientes que pueden ser incluidos, aleatorizados e incorporados a los mismos, reflejando la gran diferencia existente entre el número de pacientes potencialmente tratables y los que finalmente lo serán. Si lo que sucede en la fase de reclutamiento de estos estudios, realizados por investigadores y sobre pacientes motivados, es reflejo de lo que sucede en la práctica, la relevancia clínica de este hecho sería enorme, ya que es posible aventurar que existen muchos pacientes que o bien no desean pasar por un proceso de desintoxicación o bien no son capaces de mantener la abstinencia el tiempo suficiente para recibir tratamiento con antagonistas opiáceos. Por otro lado, la desintoxicación es costosa y no está exenta de riesgos potenciales.

En general, todos los estudios utilizan una pauta fija y prácticamente diaria de naltrexona, en tanto que Heinala²³ plantea la posibilidad de ajustar la toma de naltrexona según las necesidades y la previsión de ingesta del paciente. En el diseño de dicho estudio se prevé, tras 12 semanas de tratamiento diario, una fase de prolongación de 20 semanas en la que, siguiendo unas sencillas instrucciones, el paciente toma la medicación sólo si se considera incapaz de resistir el deseo de beber. Los resultados de este estudio, completado por el 69% de los pacientes, muestran que éstos no sufrieron efectos adversos significativos, las variables de eficacia fueron similares a las obtenidas por otros autores con pauta fija de naltrexona, y que los pacientes se hicieron más responsables de su situación y pauta de

medicación, sin experimentar dificultades para seguir las instrucciones.

La duración óptima del tratamiento farmacológico de la dependencia alcohólica permanece como un problema aún no resuelto⁶². Puesto que se trata de una condición marcada por la cronicidad y las recurrencias, muchos autores proponen prolongarlo, e incluso, de acuerdo a la hipótesis previamente comentada, los hay que postulan su administración mientras subsista el riesgo de recaída en el consumo de alcohol^{23,60}. Atendiendo a esta cuestión, es importante señalar que si bien parece que no existe ninguna razón teórica o experimental que justifique la terminación del tratamiento con naltrexona tras un período fijo de tiempo⁶², diferentes trabajos sustentan opiniones encontradas. Así, en el estudio de Monti⁴¹ los resultados son mejores tras un período más prolongado de tratamiento; otros²³ muestran que, aunque los resultados no mejoren, se mantienen, y otros^{28,31} observan que no hay cambio alguno empleando una pauta más prolongada, lo que conduce a pensar que si en un período corto de tiempo no se observan resultados favorables carece de sentido continuar empleando el fármaco y exponer a los pacientes a posibles efectos adversos, lo que convertiría una pauta prolongada de administración en algo éticamente injustificable. Sin embargo, la discrepancia de resultados no permite en este momento tomar una decisión segura a este respecto.

Por último, debemos reseñar que son varias las limitaciones que presentan los estudios incluidos. La mayoría de ellos son de corta duración, 12 semanas o menos, y no analizan los efectos de naltrexona sobre las complicaciones de la dependencia alcohólica ni sobre variables de capital importancia como la calidad de vida o el grado de satisfacción de los pacientes. Pero ni siquiera entre las variables que pudieran considerarse habituales, todos los estudios analizan las mismas, por lo que el número de resultados primarios, así como la forma en la que se describen, varían de forma notable. Algunos autores¹⁴ señalan la falta de idoneidad de alguna de estas variables; así, el número de consumiciones por día de ingesta, pues borra la diferencia entre los sujetos que unas veces beben poco y otras mucho y aquellos que siempre beben cantidades moderadas de alcohol, aspecto de suma importancia si el objetivo del tratamiento no es tanto la abstinencia continua, sino el logro de un consumo más responsable y seguro. Además, no puede obviarse el hecho de que en muchos casos los estudios muestran un esca-

so poder estadístico debido a su reducido tamaño muestral.

Debe asimismo tenerse en cuenta que prácticamente todos los estudios aplican estrictos criterios de inclusión que favorecen a un grupo poblacional estable, sin otras comorbilidades o dependencias ni, en general, refractarios a tratamientos previos, lo que viene a dificultar la generalización de los resultados. De hecho, los resultados del único estudio en el que se incluyen pacientes menos estables y polidependientes, con dependencia a alcohol y cocaína, no apoyan el uso de naltrexona en dicho grupo de pacientes.

En cuanto al antagonista opiáceo nalmefeno, los resultados obtenidos indican que si bien mejora la tasa de recaída y la de abstinencia en el único estudio que la valora, no muestra ventajas en las restantes variables: días hasta la recaída, número de consumiciones por día de ingesta, y tasa de cumplimiento o retención en el estudio. Los efectos adversos determinaron la retirada prematura de cuatro pacientes, uno en el grupo placebo y tres en el grupo de investigación.

Es necesario señalar que la valoración del efecto de este fármaco está limitada por el escaso tamaño muestral de los dos estudios que lo investigan, así como por el sesgo favorable que supone la selección de pacientes sólo con dependencia alcohólica leve-moderada según criterios DSM-III-R o con período de abstinencia previa de dos semanas.

Acamprosato

Tanto el número de estudios que evalúan la eficacia y seguridad de acamprosato como las variables resultado consideradas de interés en los mismos son claramente menores que en el caso de los antagonistas opiáceos y, paralelamente, se observa un mayor grado de homogeneidad en la literatura revisada. Todo ello contribuye a reducir sensiblemente los elementos de discusión de los resultados obtenidos.

Las diferencias que se observan en los resultados de los estudios se pueden explicar teniendo en cuenta diversos factores, como el número de sujetos incluidos en los mismos, la variabilidad de intervenciones psicosociales empleadas o las características basales de la población que forma parte de dichos estudios.

En general, las características de los sujetos participantes son bastante homogéneas, ya que todos ellos están asociados a criterios de inclusión similares, entre los que destacan criterios diagnósticos de dependencia alcohólica DSM-III o DSM-III-R y períodos previos de abstinencia de al menos cinco días antes del comienzo del estudio, que en algunos estudios se elevan a 14⁵⁵ o hasta 28⁵⁷ días. Además, se excluyen aquellos sujetos con algún tipo de enfermedad psiquiátrica u orgánica asociada, otras dependencias concomitantes o que utilizan otras medicaciones que puedan afectar a los resultados del estudio.

No obstante, en algunos casos se dan diferencias entre los sujetos en cuanto a características sociodemográficas, como el sexo, etnia o la estabilidad social, que se determina principalmente por el estado laboral y familiar de dichos sujetos; variabilidad que podría explicar algunas de las diferencias en los resultados obtenidos

Como se señalara en el capítulo de *Resultados*, en el análisis de los efectos del acamprosato, las variables utilizadas sistemáticamente como medidas de eficacia han sido las tres siguientes: abstinencia continua, días de abstinencia acumulada (CAD) y cumplimiento (número de pacientes que permanecen en el tratamiento al finalizar el estudio). Las restantes variables se han empleado ocasionalmente y la expresión de sus resultados ha sido muy dispar, lo que no ha propiciado la realización de metaanálisis.

Los marcadores biológicos se han empleado fundamentalmente para describir las características basales de la población de estudio, corroborar los datos proporcionados por el paciente sobre el grado de ingesta alcohólica o como una medida objetiva de la seguridad. En algunos de los estudios sobre acamprosato se evalúan: gamma glutamil transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (ASAT), alanina aminotransferasa (ALAT), transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) y volumen corpuscular medio (VCM); sin embargo, en los estudios que las utilizan sus resultados se expresan de modo muy dispar, que resta consistencia a cualquier comparación.

Así, para la propia GGT, que es el marcador más utilizado como indicador de consumo reciente de alcohol, se expresan cambios significativos favorables al grupo de acamprosato en siete artículos ^{9,20,35,49,50,54,57}, pero sin que, en conjunto y pese a su objetividad, quepa procesarla más que como una variable indirecta de eficacia del tratamiento.

El acamprosato se viene postulando como un fármaco capaz de reducir la compulsión alcohólica o *craving*, pero sólo algunos de los estudios revisados investigan este efecto y, frecuentemente, con importantes limitaciones metodológicas. Los resultados que ofrecen tales estudios no permiten formular conclusiones sólidas sobre este efecto ni, menos, sobre la duración del mismo.

La abstinencia continua a lo largo de todo el estudio se evaluó en 11 artículos con un total de 3.324 sujetos y, en conjunto, el efecto obtenido con el acamprosato fue significativamente superior al del placebo, cualquiera que fuese la duración del tratamiento, inferior o superior a los 6 meses, si bien el estimador combinado del efecto resulta favorable a los tratamientos más prolongados; fenómeno que se repetía al estudiar la abstinencia durante el período de seguimiento posterior al tratamiento activo. Contrariamente al resto de estudios, en el de Chick¹² no se encuentra evidencia a favor del efecto de acamprosato, lo que puede atribuirse a la metodología del estudio y al posible sesgo de selección de los pacientes, ya que, a diferencia de los restantes estudios, en éste no se instauró el tratamiento inmediatamente después de la desintoxicación, sino 2 meses después de la misma, con lo que un tercio de los sujetos habían recaído al comienzo del tratamiento.

En cualquier caso, el carácter dicotómico de esta variable limita sensiblemente su utilidad como medida de resultado en tratamientos prolongados de condiciones adictivas, durante los que son frecuentes lapsos compatibles con el tratamiento.

La abstinencia acumulada se considera una variable de eficacia más realista, ya que su cálculo incluye todos los períodos de abstinencia, incluso después del primer episodio de bebida. Se evaluó sobre 7 estudios con un total de 2.222 sujetos, debido a que por razón de homogeneidad hubieron de desecharse los de Sass⁵⁷ y Pelc⁵⁰. En conjunto, se obtuvo un promedio de 26,55 días más de abstinencia en el grupo de acamprosato que en el de placebo, efecto que se incrementaba sensiblemente con la duración del tratamiento. Así, el valor del estimador de efecto combinado, que era de 21 días en los estudios de 6 meses de duración, se elevaba hasta 47 en los de doce meses. Sin embargo, pese a su significación estadística, ambas cifras vienen a representar tan sólo el 12 y el 13% de los respectivos períodos de tratamiento, lo que exige extremar la prudencia antes de formular cualquier interpretación clínica.

Análogos efectos favorables al acamprosato se reproducen al comparar la abstinencia acumulada en los períodos de seguimiento, en donde nuevamente el estimador de efecto combinado en los estudios más duraderos supera al de los más breves: 49,5 y 34,1 días, respectivamente. En este caso, además de reiterar la advertencia sobre la exigua proporción que tales cifras representan en el total del plazo de observación, debe significarse adicionalmente que en los estudios de mayor duración la población es más heterogénea, posiblemente a causa del estudio de Sass⁵⁷, que difiere bastante de los de Paille⁴⁹ y Whitworth⁶⁹ en el número de pacientes y duplica en la duración del seguimiento al de Paille⁴⁹, de mayor casuística, todo lo cual podría justificar el menor consumo de aquella población respecto a estas dos. Si en lugar de la diferencia ponderada de medias se calcula la diferencia estandarizada de medias como medida de efecto, obtenemos homogeneidad en la población y se sigue manteniendo la significación estadística a favor del acamprosato; efecto favorable al fármaco que también se manifiesta en los estudios de mayor duración sobre los más breves.

Por otra parte, se apunta una relación lineal entre la dosis y la eficacia del acamprosato^{49,50}, así como la sinergia con disulfiram, cuya administración concomitante mejoraba la eficacia de los resultados sin ninguna interacción adversa entre ambas medicaciones⁹.

La variable cumplimiento, expresada por el número de sujetos que permanecen en el estudio al terminar cada una de las fases del mismo, también ha sido objeto de una doble evaluación: al final del período de tratamiento y al final del período de seguimiento. Así, el cumplimiento al finalizar la fase de tratamiento fue valorado en 11 estudios con un total de 3.832 sujetos, mientras que el cumplimiento al finalizar la fase de seguimiento, y por tanto todo el estudio, fue valorado únicamente en cinco artículos sobre un total de 966 sujetos. En ambas valoraciones el efecto era favorable al acamprosato sobre el placebo y, análogamente a lo observado respecto a la abstinencia, el valor del estimador combinado del efecto resultó mayor durante la fase de seguimiento que durante la fase de tratamiento. Sin embargo y de modo análogo a lo observado con los antagonistas opiáceos, estas proporciones siempre son moderadas, sin llegar al 60% de los sujetos. Si bien esta variable también es dicotómica y presenta similitudes con la abstinencia continua, constituye una medida de resultado diferente, pues más bien puede interpretarse como una medida

de la aceptación del tratamiento por parte del paciente que de su eficacia intrínseca.

Los efectos adversos del acamprosato son poco frecuentes, se informa principalmente de casos de diarrea y, en ocasiones, de cefaleas, confusión, vértigo y prurito. Los resultados del metaanálisis evalúan los efectos adversos gastrointestinales, mostrando un efecto a favor del control. En cualquier caso, el aspecto que se considera más relevante es que en ninguno de los dos grupos, investigación y control, se aprecian diferencias significativas en la retirada prematura del estudio debida a los efectos adversos del fármaco.

En general, los resultados obtenidos en nuestro estudio son comparables a los presentados en revisiones anteriores^{8,25,29,37,68,70}, que observan el beneficio del acamprosato en el mantenimiento de la abstinencia en pacientes sometidos a tratamiento de deshabitación alcohólica junto con otras medidas psicoterapéuticas.

Wilde⁷⁰ subraya que la duración ideal de los estudios es de un año, ya que es durante los primeros 12 meses siguientes a la desintoxicación cuando dichos pacientes están expuestos a un mayor riesgo de recaída. Nuestros resultados coinciden con los del estudio de Hoes²⁵, que muestra un incremento en la abstinencia continua y en los días de abstinencia acumulada, así como eficacia a largo plazo.

El metaanálisis presentado por Kranzler²⁹, si bien no incluye los mismos estudios que el nuestro, coincide en los mismos resultados del fármaco, singularmente en los días de abstinencia acumulada (CAD).

Naltrexona frente a acamprosato

Debido a las diferencias entre las variables de interés examinadas en los estudios que emplean acamprosato y en los que utilizan antagonistas opiáceos, fundamentalmente naltrexona, no es posible definir con claridad cuál de ambos fármacos, que parecen ejercer un moderado y comparable efecto favorable sobre ciertas variables, pueda ser el más adecuado para el tratamiento de la dependencia alcohólica.

Los autores del único estudio⁵⁶ que compara ambos fármacos, utilizando conjuntamente las variables más específicas de cada uno de ellos, concluyen que el tratamiento a largo

plazo con naltrexona es más eficaz que con acamprosato. Sin embargo, no debe ignorarse que, aunque con un diseño muy aceptable, se trata de un único estudio cuyas limitaciones deben superarse para confirmar sus resultados antes de su generalización en la práctica clínica.

En consecuencia, mientras no haya un mayor grado de evidencia científica, parece razonable que la elección del fármaco a utilizar se sustente en el objetivo de la terapia, así como la familiaridad y experiencia del clínico con cada una de las dos medicaciones.

Conclusiones

Generales

Los resultados obtenidos parecen confirmar la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica como tratamiento adyuvante de la dependencia alcohólica.

1. Tanto acamprosato como naltrexona han demostrado ser seguros y eficaces en el tratamiento de la dependencia alcohólica en ensayos clínicos comparados con placebo. Ambos fármacos presentan una elevada tolerabilidad y un moderado tamaño de efecto.

2. Sin embargo, y aunque en conjunto la literatura disponible es suficientemente consistente, tratándose de estudios de una aceptable calidad y que emplean una metodología correcta y bastante similar, durante su análisis se han identificado diversos problemas que dificultan la posibilidad de extraer conclusiones concretas y seguras y, asimismo, hacer inferencias sobre los posibles resultados en la práctica clínica.

3. Prácticamente todos los estudios emplean estrictos criterios de selección favoreciendo a un grupo poblacional social y médicamente estable, sin otras comorbilidades o dependencias y en general no refractarios a tratamientos previos, todo lo cual dificulta la generalización de los resultados, dado que ese perfil no es plenamente representativo del paciente con dependencia alcohólica.

4. Las intervenciones psicosociales asociadas no están estandarizadas y varían ampliamente entre los estudios, tanto en su estructura como en su intensidad, lo que dificulta la evaluación del efecto propio del fármaco en cuestión. Por otro lado, en muchos estudios se describen mal y de forma insuficiente.

5. Las variables resultado son múltiples y en ocasiones no sistematizadas, ni en su definición ni en el instrumento empleado para su medición, del que, en un notable número de casos, se desconoce su validación.

6. Por otro lado, la elección de las variables de resultado parece atenerse más a las particularidades del fármaco en estudio que a las del objetivo terapéutico propuesto, y tanto su magnitud como su propia naturaleza menos-

caban la posible relevancia clínica de los resultados. En cualquier caso, cabe cuestionar su idoneidad, así:

— La abstinencia continua, por su carácter dicotómico, puede resultar poco sensible como medida de resultado en tratamientos de condiciones adictivas, en los que se suelen admitir lapsos y consumos ocasionales en número discrecional según cada programa en cuestión.

— La abstinencia acumulada puede parecer una variable de eficacia más realista, ya que su cálculo incluye todos los períodos de abstinencia, incluso después del primer episodio de bebida; sin embargo, no proporciona información relativa a los intervalos de consumo, como cantidad de la ingesta o compulsión del paciente.

— El número de consumiciones por día de ingesta no permite diferenciar los consumos más desordenados y dispares de aquellos otros más regulares pero moderados, aspecto de singular importancia si el tratamiento no se orienta a la abstinencia continua, sino a un consumo más responsable y seguro.

— El cumplimiento no supone reciprocidad alguna con la abstinencia continua. No mide tanto la eficacia del tratamiento como su aceptación por parte del paciente; más bien sería una variable de adhesión al tratamiento que, sólo indirectamente y previa validación, podría informar de la eficacia del mismo.

7. Ninguno de los estudios incluye variables que midan calidad de vida relacionada con la salud, ni la satisfacción de los pacientes, ni el posible efecto de los fármacos sobre la morbilidad asociada a la dependencia alcohólica.

8. Existen datos que sugieren que ambos agentes, naltrexona y acamprosato, pueden reducir el grado de compulsión o *craving*. Sin embargo, la evaluación de esta variable presenta importantes limitaciones metodológicas en los respectivos grupos de estudios.

9. Con ambos enfoques farmacológicos, el porcentaje de cumplimiento con el tratamiento resulta inferior al 60%, por lo que sólo

puede calificarse de moderado. El conjunto de la literatura revisada presenta unas elevadas tasas de abandono del estudio, cuyas causas no siempre están bien identificadas. La escasa tasa de adherencia aparece como un factor enormemente importante no sólo porque dificulta la certeza de las evaluaciones de la eficacia de los fármacos en estudio, sino además porque reduce su posible éxito clínico ya que, como sucede en otros muchos procesos, la adherencia al tratamiento ha demostrado ser un factor fundamental en la remisión de la dependencia alcohólica.

10. La duración de los estudios aparece como claramente insuficiente en ambos grupos farmacológicos y actúa como un factor limitante en la evaluación de su eficacia clínica como terapia de mantenimiento, algo imprescindible dadas las condiciones de cronicidad y recurrencia que caracterizan a la dependencia alcohólica. Tanto en los tratamientos con naltrexona como con acamprosato se identifican fases o períodos en los que se obtienen los mejores resultados; sin embargo, no se exploran los límites de tales períodos ni sus posibilidades de prolongación.

11. Tanto naltrexona como acamprosato parecen ser aceptablemente tolerados, sin que los efectos adversos reduzcan significativamente la tasa de retención en los estudios analizados.

12. Los estudios analizados no ofrecen la evidencia científica necesaria para evaluar el impacto del tratamiento con los fármacos estudiados sobre la salud y satisfacción de los pacientes. Asimismo, dadas su insuficiente duración o las variables estudiadas, ninguno de ellos ha sido capaz de medir los efectos de tales agentes sobre la incidencia de complicaciones secundarias a la ingesta alcohólica.

Específicas de los antagonistas opiáceos

a) El tratamiento ambulatorio con naltrexona durante 12 semanas parece ser eficaz, reduciendo el consumo de alcohol en los pacientes con dependencia alcohólica, pero no modifica significativamente la tasa de abstinencia.

b) Los beneficios del tratamiento con naltrexona se han mostrado estadísticamente significativos en las siguientes medidas de eficacia: tasa de recaídas, tanto durante la fase de tratamiento activo como durante el segui-

miento; tiempo hasta la recaída; porcentaje de días de ingesta; días de ingesta abundante; número de consumiciones estándar por día de ingesta, y consumo total.

c) Naltrexona reduce significativamente los valores de GGT y ASAT, no habiéndose demostrado efectos hepatotóxicos significativos.

d) Los efectos de naltrexona persisten mientras dura el tratamiento activo, pero van decayendo progresivamente a lo largo del período de seguimiento, hasta que terminan por desaparecer.

e) Los estudios analizados no ofrecen la evidencia científica necesaria para establecer con suficiente grado de certeza cuál es el patrón de eficacia de la administración de naltrexona durante períodos más prolongados.

f) La literatura consultada no ofrece datos suficientes para establecer la eficacia y seguridad de naltrexona en pacientes con polidependencia. Los resultados del único estudio en el que se incluyen pacientes con dependencia a alcohol y cocaína no apoyan el uso de naltrexona en dicho grupo de pacientes.

g) Los resultados de varios estudios plantean la posibilidad del empleo de naltrexona sin fase de desintoxicación previa.

h) La valoración de la eficacia y seguridad de nalmefeno está claramente limitada por el escaso tamaño muestral de los estudios realizados.

Específicas de acamprosato

a) El tratamiento ambulatorio con acamprosato durante 3, 6 ó 12 meses parece ser eficaz, aumentando las tasas de abstinencia continua, abstinencia acumulada y cumplimiento en los pacientes con dependencia alcohólica.

b) La mejoría apreciada en las anteriores variables se acentúa con la duración del tratamiento superior a seis meses y durante los períodos de seguimiento.

c) Los estudios analizados no han investigado los efectos del tratamiento con acamprosato sobre otras variables como: tasa de recaídas, tanto durante la fase de tratamiento activo como durante el seguimiento; tiempo hasta la recaída; porcentaje de días de ingesta; días de ingesta abundante; número de

consumiciones estándar por día de ingesta, y consumo total.

d) Aunque se ha estudiado el efecto de acamprosato sobre diversos marcadores biológicos como GGT, ASAT y ALAT, CDT y VCM, sólo se comunica reiteradamente una evolución significativamente favorable de la GGT.

e) Los estudios revisados valoran el tratamiento con acamprosato sobre pacientes que sólo padecen dependencia alcohólica, por lo que no cabe generalizar sus resultados a pacientes con polidependencias.

f) Si bien todos los estudios incorporan cierto tipo de terapia psicosocial, no es posible señalar si existe interacción entre ambas formas de terapia ni cuál de ellas es la que mejor se ajusta al perfil terapéutico de acamprosato.

g) En todos los casos se practica el tratamiento tras procesos previos de desintoxicación o de abstinencia durante más de 5 días.

Naltrexona frente a acamprosato

a) La revisión practicada en el presente informe valora por separado los tratamientos de ambos fármacos, sin plantearse en ningún caso su comparación debido a las diferentes variables con que se expresan los resultados de cada uno de ellos.

b) La presente revisión muestra que el número de estudios practicados sobre naltrexona es muy superior al de los realizados sobre acamprosato, que utilizan un mayor número

de variables de resultado y que la combinación de las mismas ofrece un conocimiento de la acción del fármaco más completo que en el caso de éste. Todo ello permite suponer que la naltrexona ha sido objeto de una investigación más exhaustiva que el acamprosato.

c) El único de los estudios revisados que compara ambos fármacos ofrece resultados favorables a la naltrexona en la mayoría de las variables: recaída, abstinencia acumulada, tiempo hasta la recaída, consumo, compulsión y cumplimiento; sin embargo, los efectos adversos también fueron significativamente superiores en el grupo de naltrexona que en el de acamprosato, que resultó mejor tolerado.

Cuanto antecede nos suscita la siguiente reflexión final. Dada la multiplicidad de sistemas neurotransmisores afectados por el alcohol y que pueden influir en su consumo, debe considerarse razonable la posibilidad de que un único agente no sea capaz de producir un efecto suficientemente robusto en el tratamiento de la dependencia alcohólica, como confirma el hecho de que en algunos estudios se admite la administración simultánea de otros fármacos, como el disulfiram. Bajo estas circunstancias y dado que naltrexona y acamprosato presentan una elevada tolerabilidad, moderada eficacia, diferentes perfiles farmacológicos y, posiblemente, diferentes efectos sobre las variables resultado, es posible plantear la hipótesis de su potencial uso combinado como tratamiento adyuvante en la dependencia alcohólica. Tratamiento que, en cualquier caso, exigiría la puesta en marcha de medidas para mejorar la adherencia de los pacientes al programa terapéutico.

Bibliografía

1. Agosti V. The Efficacy of Controlled Trials of Alcohol Misuse Treatments in Maintaining Abstinence: a Meta-Analysis. *Int J Addict* 1994; 29 (6): 759-769.
2. Agosti V, M.S.W. The Efficacy of Treatments in Reducing Alcohol Consumption: A Meta-Analysis. *Int J Addict* 1995; 30 (8): 1067-1077.
3. Allen JP, Litten RZ, Strid N, Sillanaukee P. The Role of Biomarkers in Alcoholism medication Trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1119-1125.
4. Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham PK, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1758-1764.
5. Anton RF, Moak DH, Latham PK, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK et al. Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (1): 72-77.
6. Ayesta FJ. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones* 2002; 14 (suppl 1): 63-78.
7. Balcells M. Farmacoterapia de la deshabituación alcohólica. Nuevos fármacos, nuevos conceptos. *Adicciones* 2002; 14 (suppl 1): 439-448.
8. Berglund M, Andreasson S, Franck J. Treatment of Alcohol and Drug Abuse -An Evidence- Based Review. <http://www.sbu.se/admin/Docs/PUB/833/drugslut.htm>. 2001.
9. Besson J, Aebly F, Kasas A, Lehert P, Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (3): 573-579.
10. Boening J, Lesch OM, Spanagel R. Pharmacological Relapse Prevention in Alcohol Dependence: From Animal Models to Clinical Trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (5): 127S-131S.
11. Chick J, Erickson CK. Conference summary: Consensus Conference on Alcohol dependence and the Role of Pharmacotherapy in its Treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (2): 391-402.
12. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (2): 176-187.
13. Chick J, Anton R, Chęcinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (6): 587-593.
14. Chick J. Naltrexone for 3 or 12 months did not reduce drinking in alcohol dependence. *ACP Journal Club* 2002; 137 (1): 27.
15. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (12): 1130-1135.
16. Fleiss J. Measures of effect size for categorical data. *The handbook of research synthesis*. New York: 1994.
17. Fuller RK, Gordis E. Naltrexone treatment for alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001; 345: 1770-1771.
18. Garbutt JC, West SL, Carey TS. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA* 1999; 281 (14): 1318-1325.
19. Geerlings PJ, Ansoms C, Van dBW. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study in out-patient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg. *Eur Addict Res* 1997; 3 (3): 129-137.
20. Gual A, Lehert P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (5): 413-418.

21. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of naltrexone in the Treatment of Alcohol-Dependence Disorder: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (9): 1381-1387.
22. Hadorn DC. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 749-54.
23. Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (3): 287-292.
24. Hersh D, Van Kirk JR, Kranzler HR. Naltrexone treatment of comorbid alcohol and cocaine use disorders. *Psychopharmacol (Berl)* 1998; 139 (1-2): 44-52.
25. Hoes MJ. Relapse Prevention in Alcoholics: A Review of Acamprosate versus Naltrexone. *Clin Drug Invest* 1999; 17 (3): 211-216.
26. Jadad AR. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
27. Jaffe AJ, Rounsaville B. Naltrexone, Relapse Prevention, and Supportive Therapy With Alcoholics: An Analysis of Patient Treatment Matching. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64 (5): 1044-1053.
28. Knox PC, Donovan DM. Using naltrexone in inpatient alcoholism treatment. *J Psychoactive Drugs* 1999; 31 (4): 373-388.
29. Kranzler HR VKJ. Efficacy of Naltrexone and Acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1335-1341.
30. Kranzler HR, Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol* 2000; 22 (5): 493-503.
31. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001; 345 (24): 1734-1739.
32. Ladewig D, Knecht T, Lehert P. Acamprosate- a stabilizin factor in long-term withdrawal of alcoholic patients. *Ther Umsch* 1993; 50 (3): 182-8.
33. Landabaso MA, Iraurgi I, Sanz J, Calle R, Ruiz de Apodaka J, Jiménez-Lerma JM et al. Naltrexone in the treatment of alcoholism: two-year follow up results. *Eur J Psychiatry* 1999; 13 (2): 97-105.
34. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust* 2002; 176 (11): 530-534.
35. Lhuintre JP, Moore N, Tran G, Steru L, Langrenon S, Daoust M et al. Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1990; 25 (6): 613-622.
36. Lubsen J, Tijssen JGP. Large trials with simple protocols: indications and contraindications. *Control Clin Trials* 1989; 10: 151-160.
37. Mason B, Owbnay R. Acamprosate for the treatment of Alcohol Dependence: A Review of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *CNS Spectrums* 2000; 5 (2): 58-69.
38. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, Salvato FR, Goldberg G, Welch B et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18 (5): 1162-1167.
39. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (8): 719-724.
40. Modesto-Lowe V, Burleson JA, Hersh D, Bauer LO, Kranzler HR. Effects of naltrexone on cue-elicited craving for alcohol and cocaine. *Drug Alcohol Depend* 1997; 49 (1): 9-16.
41. Monti PM, Rohsenow DJ, Swift RM, Gulliver SB, Colby SM, Mueller TI et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25 (11): 1634-1647.
42. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001; 96 (11): 1565-1573.
43. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (11): 881-887.
44. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Rode S, Schottenfeld R, Meyer RE et al. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (3): 217-224.

45. Oncken C, Van Kirk J, Kranzler HR. Adverse effects of oral naltrexone: analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacol (Berl)* 2001; 154 (4): 397-402.
46. Organización Mundial de la Salud. GINEBRA. Informe del Comité de Expertos de la OMS en la Serie de Informes Técnicos. 650. 1980.
47. Oslin D, Liberto JG, O'Brien J, Krois S. Tolerability of naltrexone in treating older, alcohol-dependent patients. *Am J Addict* 1997; 6 (3): 266-270.
48. Oslin D. Naltrexone as an Adjunctive Treatment for Older Patients With Alcohol Dependence. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 324-332.
49. Paille FM, Guelfi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol* 1995; 30 (2): 239-247.
50. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Leheret P. Efficacy and safety of acamprosate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 73-77.
51. Pettinati HM, Volpicelli JR, Pierce JD, O'Brien CP. Improving Naltrexone Response: An Intervention for Medical Practitioners to Enhance Medication Compliance in Alcohol Dependent Patients. *J Addict Dis* 2000; 19 (1): 71-83.
52. Pérez B. El alcohol como problema de salud pública. La responsabilidad de los poderes públicos. *Adicciones* 2002; 14 (suppl 1): 291-301.
53. Poldrugo F. Integration of pharmacotherapies in the existing programs for the treatment of alcoholics: an international perspective. *J Addict Dis* 1997; 16 (4): 65-82.
54. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction* 1997; 92 (11): 1537-1546.
55. Roussaux JP, Hersch D. Does Acamprosate diminish the appetite for alcohol in weaned alcoholics? *J Pharm Belg* 1996; 51 (2): 65-68.
56. Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. Naltrexone versus acamprosate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (5): 419-425.
57. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgansberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (8): 673-680.
58. Sinclair JD. Drugs to decrease alcohol drinking. *Annals of Medicine* 1990; 22: 357-362.
59. Sinclair JD. Extinction of the association between stimuli and drinking in the clinical treatment of alcoholism with naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 144.
60. Sinclair JD. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (1): 2-10.
61. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2002; (1).
62. Streeton CWG. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 544-552.
63. Swift RM. Drug Therapy for Alcohol Dependence. *N Engl J Med* 1999; 340 (19): 1482-1490.
64. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (2): 202-209.
65. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (11): 876-880.
66. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcoholism: predicting response to naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl 7: 39-44.
67. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (8): 737-742.
68. West SL, Garbutt JC, Carey TS. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment. Agency for Health Care Policy and Research 3. 1999. 30-10-2002.
69. Whitworth AB, Fischer F, Lesch OM, Nimmerrichter A, Oberbauer H, Platz T et al. Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet* 1996; 347 (9013): 1438-1442.
70. Wilde M, Wagstaff A. Acamprosate, A Review of its Pharmacology and Clinical Potential in the Management of Alcohol Dependence After Detoxification. *Drugs* 1997; 56 (6): 1038-1053.

Anexo I. Antagonistas opiáceos

Tabla 1
Diseño del estudio

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
Anton RF ⁴ , 1999 Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Régimen ambulatorio, hospital universitario. Duración: Tratamiento activo: 12 semanas. Visitas: Semanales.	<i>Inclusión:</i> 21-65 años, dependencia DSM-III-R, consumo medio ≥ 5 bebidas en los últimos 30 días, residencia a menos de 1 hora de la clínica de estudio, convivencia estable, capacidad de mantener la sobriedad al menos 5 días antes de la participación en el estudio. <i>Exclusión:</i> Desintoxicación farmacológica previa, presencia de otra dependencia o abuso a drogas, enfermedad médica grave o inestable, tratamiento con fármacos psicotropos, anticomiciales o disulfiram, proceso legal activo o pendiente, valores de ASAT, ALAT ≥ 2,5 veces lo normal.	Tamaño muestral: 131. <i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=68). P: placebo (N=63). <i>Cointervención:</i> Todos terapia cognitivo-conductual.	<div><div></div><div>N</div><div>P</div></div> Síntomas DSM-III-R5,9±1,65,9±1,7 Varones (%)6973 Etnia blanca (%)8982 Casados (%)6670 Empleo estable (%)8180 Años educación14±314±3 Escala dependencia17±617±7 Índice gravedad adicción0,670,71 OCDS18±517±6 ANG49±2445±24 Días bebida (%)84±2182±21 Bebidas/día bebida12±512±5 GGT ^c (IU)104±126135±253 CDT ^d (U/L)24±1627±23 NS en todas las mediciones. OCDS: Obsessive Compulsive Drinking Scale. ANG: Analog Craving Scale.	T.º hasta la primera recaída. Recaída: ≥ 5 bebidas/día en hombres; ≥ 4 en mujeres. % de días de abstinencia. Consumo (n.º bebidas/día de ingesta). Craving: OCDS. Marcadores biológicos. Cumplimiento: Riboflavina añadida a los fármacos; información de terceras personas, test de alcohol en aliento.		
Anton RF ⁵ , 2001 Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio. Duración: Seguimiento: 14 semanas. Pacientes pertenecientes al estudio Anton RF, 1999.	<i>Inclusión:</i> Pacientes motivados, buen nivel educativo, estables psicosocial y médicamente, sin patología asociada, sin otra dependencia. Dependencia leve-moderada. <i>Exclusión:</i> No constan.		Las del estudio previo.			Abstinencia. Recaída: ≥ 5 bebidas/día en hombres; ≥ 4 en mujeres. Marcadores biológicos. Craving: Escala OCDS. Cumplimiento: Información paciente y convivientes sobre consumo de alcohol, salud global y uso de otras drogas.

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado																															
Croop ¹⁵ , 1997. EE.UU. Diseño: EC multicéntrico, no aleatorizado, abierto, controlado con grupo de referencia que no recibe medicación. Ámbito: Ambulatorio, 40 centros de alcoholismo. Duración: 12 semanas.	<i>Inclusión:</i> 18-65 años, abstinencia alcohólica entre 1 y 6 semanas, competentes y capaces de entender y consentir. <i>Exclusión para recibir naltrexona:</i> Contraindicación, previsión de no asistencia a las visitas programadas (por cirugía hospitalización o viaje prolongado), proceso que no aconseja, a criterio del investigador, su inclusión. Uso previo de naltrexona. Embarazo, lactancia.	Tamaño muestral: 865. <i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=570). C: grupo de referencia que no recibe medicación (N=295). <i>Cointervención:</i> Terapia psicossocial habitual en cada centro.	<table><thead><tr><th></th><th>N</th><th>C</th></tr></thead><tbody><tr><td>Edad</td><td>39±10</td><td>39±11</td></tr><tr><td>Varones (%)</td><td>74</td><td>73</td></tr><tr><td>Etnia blanca (%)</td><td>85</td><td>74</td></tr><tr><td>Casados (%)</td><td>32</td><td>32</td></tr><tr><td>Viven solos (%)</td><td>27</td><td>36</td></tr><tr><td>Empleo estable (%)</td><td>55</td><td>38</td></tr><tr><td>Años problemas alcohol</td><td>14±9</td><td>13,5±9</td></tr><tr><td>Bebidas/semana</td><td>56±52</td><td>42±46</td></tr><tr><td>Abuso múltiples sustancias</td><td>25</td><td>30,5</td></tr><tr><td>Abuso cocaína (%)</td><td>20</td><td>21</td></tr></tbody></table> NS en todas las mediciones.		N	C	Edad	39±10	39±11	Varones (%)	74	73	Etnia blanca (%)	85	74	Casados (%)	32	32	Viven solos (%)	27	36	Empleo estable (%)	55	38	Años problemas alcohol	14±9	13,5±9	Bebidas/semana	56±52	42±46	Abuso múltiples sustancias	25	30,5	Abuso cocaína (%)	20	21	<i>Seguridad:</i> Efectos adversos descritos por los participantes u observados por los investigadores que: — causan la retirada del paciente; — requieren intervención médica; — cumplen criterios predefinidos. <i>Marcadores biológicos:</i> ASAT, ALAT, GGT. <i>Cumplimiento:</i> Recuento de pastillas.
	N	C																																			
Edad	39±10	39±11																																			
Varones (%)	74	73																																			
Etnia blanca (%)	85	74																																			
Casados (%)	32	32																																			
Viven solos (%)	27	36																																			
Empleo estable (%)	55	38																																			
Años problemas alcohol	14±9	13,5±9																																			
Bebidas/semana	56±52	42±46																																			
Abuso múltiples sustancias	25	30,5																																			
Abuso cocaína (%)	20	21																																			
Chick ¹³ , 2000. GB, EE.UU. Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Aleatorización estratificada por diagnóstico de dependencia o abuso. Ámbito: Ambulatorio, hospitales universitarios. Duración: Tratamiento 12 semanas. Visitas: Quincenales.	<i>Inclusión:</i> 18-65 años, dependencia DSM-III-R o abuso, abstinencia 5-30 días. <i>Exclusión:</i> Proceso psiquiátrico que requiere medicación, abuso de múltiples sustancias, ASAT o ALAT > 3 veces valor normal, bilirrubina > 2 veces normal, proceso cardíaco, pulmonar o diabetes dependiente de insulina, uso de antagonistas opiáceos, disulfiram, acamprosato, litio, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiacepinas (salvo dosis nocturna como hipnótico).	Tamaño muestral: Dependencia: 169. Abuso: 6 (3 en cada grupo). <i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=90). P: placebo (N=85). <i>Cointervención:</i> Terapia psicossocial habitual en cada centro.	<table><thead><tr><th></th><th>N</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Edad</td><td>43±8</td><td>44±10</td></tr><tr><td>Varones (%)</td><td>72</td><td>78</td></tr><tr><td>Empleados (%)</td><td>32</td><td>21</td></tr><tr><td>Viven solos (%)</td><td>22</td><td>31</td></tr><tr><td>Años ingesta alcohol</td><td>23±9</td><td>26±11</td></tr><tr><td>Bebidas/día</td><td>10±9</td><td>10±7</td></tr><tr><td>Días abstinencia, mediana</td><td>10 (0-30)</td><td>11 (0-30)</td></tr><tr><td>GGT (IU/l)(mediana)</td><td>45</td><td>36</td></tr><tr><td>ASAT (U/L)</td><td>22</td><td>22</td></tr><tr><td>ALAT (U/L)</td><td>26</td><td>24</td></tr></tbody></table> NS en todo los casos.		N	P	Edad	43±8	44±10	Varones (%)	72	78	Empleados (%)	32	21	Viven solos (%)	22	31	Años ingesta alcohol	23±9	26±11	Bebidas/día	10±9	10±7	Días abstinencia, mediana	10 (0-30)	11 (0-30)	GGT (IU/l)(mediana)	45	36	ASAT (U/L)	22	22	ALAT (U/L)	26	24	T.º <i>hasta la recaída</i> . <i>Recaída:</i> Ingesta ≥ 5 bebidas/en una ocasión de beber en varones y ≥ 4 en mujeres. T.º <i>hasta la primera ingesta</i> . Consumo total. N.º <i>días de abstinencia</i> . <i>Craving:</i> OCDS. <i>Marcadores biológicos</i> . <i>Descripción de efectos adversos</i> . <i>Cumplimiento:</i> Recuento de pastillas, identificación en orina de 6-β-naltrexol.
	N	P																																			
Edad	43±8	44±10																																			
Varones (%)	72	78																																			
Empleados (%)	32	21																																			
Viven solos (%)	22	31																																			
Años ingesta alcohol	23±9	26±11																																			
Bebidas/día	10±9	10±7																																			
Días abstinencia, mediana	10 (0-30)	11 (0-30)																																			
GGT (IU/l)(mediana)	45	36																																			
ASAT (U/L)	22	22																																			
ALAT (U/L)	26	24																																			

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales		Medidas de resultado
Guardia ²¹ , 2002. España Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio, centros tratamiento dependencia alcohólica. Duración: 12 semanas. Visitas: Semanales.	Inclusión: 18-60 años, dependencia DSM-IV. Exclusión: Embarazo o lactancia, patología orgánica grave, ASAT o ALAT > 150 U/L, proceso psiquiátrico grave, dependencia o abuso de otras sustancias (salvo nicotina) y < de 5 o > de 30 días desde la última ingesta.	Tamaño muestral: 202. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=101). P: placebo (N=101). Cointervención: Todos desintoxicación previa. Terapia psicosocial de apoyo grupal. Según necesario: Zolpidem 10 mg/d si insomnio. Paroxetina o fluoxetina 20-40 mg/d si síntomas de ansiedad-depresión.	N Edad 41±8 Varones (%) 72 Empleados (%) 46 Casados (%) 64 Años ingesta alcohol 18±9 Bebidas/día 18±9 Detoxificaciones previas 2±3 Síntomas DSM-IV 6±1 Craving basal 3±3 H. ^a familiar alcoholismo 60 GGT (IU/l) mediana 44±14 CDT (%) 6±2	P 42±9 77 44 53 19±10 18±9 3±2 6±1 3±3 62 54±9 6±2	T. ^o hasta la recaída. Recaída: Ingesta ≥ 5 bebidas/en una ocasión de beber en varones y ≥ 4 en mujeres o ingesta > 5 días por semana. 4. T. ^o hasta la primera ingesta. 5. Consumo total. 6. N. ^o días de abstinencia. Craving: Escala Likert 0-10. Marcadores biológicos. Descripción de efectos adversos. Cumplimiento: Recuento de pastillas, alcohol aliento si necesario, información participantes y convivientes, asistencia a las sesiones y visitas.
Heinala ²³ , 2001 Diseño: EC aleatorizado, factorial, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio. Duración: 12 semanas de tratamiento diario. Prolongación hasta 32 semanas con toma de la medicación sólo si el sujeto se considera incapaz de resistir el deseo de beber. Visitas: Quincenales-mensuales.	Inclusión: 21-65 años, dependencia DSM-IV, no abstinentes con un consumo de 5 o más bebidas/día en los últimos 30 días, vida social estable. Exclusión: Coexistencia de otra dependencia, abuso de opiáceos, proceso psiquiátrico grave, proceso médico grave o inestable, uso de psicotropos, anticomiciales o disulfiram, ASAT y ALAT > 250 UI.	Tamaño muestral: 121. Prealeatorización 1 semana de placebo-riboflavina a todos. Intervención: N: naltrexona 50 mg/d (N=63). P: placebo (N=58). Cointervención: 2 tipos de terapia psicosocial en 4 sesiones: A: Cognitive Coping Skills (n=67). B: Apoyo a la abstinencia (n=54). Grupos: NA: 34; NB: 29; PA: 33; PB: 25.	Edad Varones (%) Solteros (%) Viven solos (%) Empleo (%) Tratamientos previos alcohol (%) Ninguno Desintoxicación Terapia institucionalizados	46±8 71 12 21 75 65 12 11	Tasa de recaída. Recaída: Ingesta ≥ 5 bebidas/en una ocasión de beber; ≥ 5 ocasiones de beber por semana o acudir ebrio a la consulta. Consumo: Diario del sujeto. Craving: OCDS. Efectos adversos. Enzimas hepáticas. Cumplimiento: Detección de riboflavina en orina, informe sujeto y conviviente.

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
Hersh D ²⁴ , 1998. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio. Duración: 8 semanas. Visitas: 1-2 veces/semana.	Inclusión: 18-45 años, dependencia alcohol y cocaína (DSM-III-R). Exclusión: Dependencia a otras sustancias psicoactivas (DSM-III-R); abuso de opiáceos pasado o reciente; uso preferente de cocaína iv; necesidad de desintoxicación previa; patología grave médica o psiquiátrica.	Tamaño muestral: 64. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=31). P: placebo (N=33). Cointervención: Psicoterapia 1-2 veces/semana.	N Edad 35±6 Educación (años) 13±1,3 Etnia blanca (%) 77 Empleo actual (%) 90 Varones (%) 93,5 Días de ingesta (%) 48±28 N.º bebidas/día 9,2±4,8 Media de bebidas/día 4,6±3,8 GGT (IU/l) (media) 35	C 36±6 13±1,5 76 73 91 54±29 9,1±5,4 5±4 34	T.º en semanas hasta la primera ingesta alcohólica. T.º en semanas hasta la primera ingesta abundante (> 5 bebidas/día en hombres; > 4 en mujeres). Días de ingesta. Días de ingesta abundante. Marcadores biológicos. Efectos adversos. Alcohol Urges Questionnaire (AUQ). Cumplimiento: Niveles en orina de riboflavina 2 veces/semana; información del paciente; alcohol en aliento/2 veces semana.	
Knox ²⁸ , 1999. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ingreso hospitalario, centro privado. Duración: Tratamiento activo 21 días, seguimiento 6 meses.	Inclusión: 18-65 años, dependencia DSM-IV, desintoxicación previa. Exclusión: Dependencia o abuso de opiáceos, patología psiquiátrica tipo psicosis o demencia, uso de medicación para síntomas psiquiátricos, embarazo, historia de proceso médico inestable o grave, enfermedad hepática.	Tamaño muestral: 63. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=31). P: placebo (N=32). Cointervención: Terapia cognitivo-conductual según el modelo de Glasser (1984).	N Edad media (años) 33 Varones (%) 74 Etnia blanca (%) 84 Casados (%) 3 Vive solo (%) 36 Uso otras drogas (%) 20 Tratamientos previos (%) 58 Craving 22 Días bebida/6 meses (%) 87±20 Bebidas/día 12±5	P 33 69 91 15 31 6 62 20 87±21 12±5	Abstinencia. Craving: AUQ, Craving Scale. Efectos adversos.	
Kranzler ³⁰ , 2000. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Centro de investigación alcoholismo, ambulatorio. Duración: 12 semanas.	Inclusión: 18-60 años, dependencia DSM-III-R, deseo de mantener la abstinencia 12 semanas, acceder a proceso de aleatorización y terapia psicosocial, abstinentes al menos 3 días, capaces de leer en inglés y completar las evaluaciones del estudio, sin capacidad reproductiva.	Tamaño muestral: 183. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=61). NEF: nefazodona: 100 mg/2 veces al día seguido de 200 mg/2 veces día. Posibilidad de aumentar a 300/12 horas si fracaso (N=59).	N Edad 40±8 Varones (%) 80 Etnia blanca (%) 97 Casado (%) 39 Años educación 14±3 Empleo estable 74 Índice MAST* 26±11 BDI** 1,9±3 Ttos. previos 1±2,6 GGT 66±84	NEF 41±9 78 91 49 14±2 71 27±12 1,7±2 1±1,3 71±80	P 42±8 75 90 46 14±2 70 27±11 2,2±4 1,4±4 87±126	Abstinencia. T.º hasta la primera ingesta. T.º hasta la primera ingesta importante: ≥ 5 bebidas/día en hombres; ≥ 4 en mujeres. Días de ingesta. Consumo medio (n.º bebidas/día). Marcadores biológicos. Craving: Escala OCDS. Descripción subjetiva de efectos adversos.

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
	Exclusión: Dependientes de otras sustancias psicoactivas, historia de dependencia a opiáceos, uso de medicación psicoactiva o disulfiram, ideas suicidas, maníacas o psicóticas, patología médica no controlada, sin techo, abstinencia > 28 días.	P: placebo (N=63). <i>Cointervención:</i> Todos 12 sesiones terapia psicossocial conductual específica para evitar la recaída alcohólica (MacCrady, Monti).	N	NEF	P	Cumplimiento: Análisis de orina de riboflavina añadida a los fármacos; información de convivientes.
			Días de ingesta (%) 72±22	75±21	70±23	
			Días de ingesta abundante (%) 65±25	63±27	59±30	
			Ingesta media 8±4	7±4,5	7±4,5	
			Craving. OCDS*** 17±6	16±5	17±12	
			NS en todas las comparaciones.			
Krystal ³¹ , 2001. EE.UU. <i>Diseño:</i> EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. <i>Ámbito:</i> Ambulatorio. <i>Duración:</i> 18 meses. Tto. activo: 12 meses. Seguimiento: 6 meses.	<i>Inclusión:</i> 18 años, historia reciente de intoxicación (ingesta abundante dos veces en una misma semana en los 30 días previos) y dependencia DSM-IV, abstinencia previa 5 días. <i>Exclusión:</i> Hepatopatía, uso previo de naltrexona, proceso psiquiátrico con medicación concomitante, otro tipo de adicción o dependencia excepto tabaco o marihuana ocasional, adicción previa a opiáceos, dependencia de marihuana. Pacientes con cargos legales pendientes o que reciben subsidio por alcoholismo.	Tamaño muestral: 627. <i>Intervención:</i> GI: naltrexona 50 mg/d durante 12 meses (N=209). GII: naltrexona 50 mg/d durante 3 meses y placebo durante 9 meses (N=209). GIII: placebo 12 meses (N=209). <i>Cointervención:</i> Tratamiento psicossocial estándar para lograr la abstinencia. Intervenciones para mejorar la adherencia al tratamiento.	GI	GII	GIII	<i>Tiempo hasta la recaída en los 3 primeros meses.</i> <i>Recaída:</i> El primer día de una ingesta ≥ 6 bebidas/día en hombres; ≥ 4 en mujeres. <i>Días de ingesta en 12 meses (%)</i> (n.º de días de ingesta descritos dividido por el n.º de días en los que hay datos). <i>Días de ingesta abundante en 12 meses</i> (n.º de bebidas descritas durante el período dividido por el n.º de días en los que se refiere el consumo de una o más bebidas). <i>Cumplimiento:</i> Plasma 6-beta-naltrexol semana 13 y 24. Número de días en los que se abre el frasco de la medicación (diario, sesiones).
			Edad 49±10	48,5±10	49,5±10	
			Varones (%) 97	98	99,5	
			Etnia			
			Blanca 61	68	60	
			Negra 31	26	32	
			Hispanos 6	5	6	
			Estado civil			
			Pareja estable 33,5	37	33	
			Separado, viudo 51	45	48	
			Uso psicoactivos			
			Cocaína 8	11	6	
			Cannabis 15	20	21	
			Edad intoxicación			
			etílica habitual 23±9	23±10	23±9	
			Días de ingesta en los 90 días previos 66±30	69±29	66±29	
			No diferencias entre los grupos.			
Landabaso ³³ , 1999. España <i>Diseño:</i> EC aleatorizado abierto.	<i>Inclusión:</i> Dependencia o abuso DSM-IV y 3 o más tratamientos previos con terapia aversiva en los últimos 3 años.	Tamaño muestral: 30. <i>Intervención:</i> N: naltrexona 25 mg/día (N=15).	N	P		<i>Abstinencia y/o recaída:</i> 1. ingesta de alcohol ≥ 4 días por semana; 2. ingesta de alcohol ≥10 días/mes;
			Edad media 31±6	39±6		
			Varones (%) 73	73		
			Casados 60	47		
			Empleados 73	80		

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado															
Ámbito: No consta. Duración: Tratamiento activo: 6 meses. Seguimiento: 24 meses. Visitas: Semanales 6 meses y luego mensuales hasta 24 meses.	Exclusión: No constan de forma específica.	C: nada (grupo control) (N=15). Cointervención: Todos desintoxicación previa, su terapia aversiva habitual durante 1 año y psicoterapia de apoyo.	Diferencias NS en todos los valores.	3. ingesta de ≥ bebidas/día. Tasa de recaída acumulada. N.º medio de bebidas por semana. Cumplimiento.															
Latt ³⁴ , 2002. Australia Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio, servicios de alcoholismo de 4 hospitales. Duración: Tratamiento activo: 12 semanas. Opción a participar 3 meses más. Visitas: Semanas 1-4, 6, 8, 12.	Inclusión: 18-70 años, dependencia DSM-IV. Exclusión: Embarazo, edad fértil sin protección anticonceptiva, uso de drogas ilícitas, uso de opioides, alteración enzimática hepática (≥ 2 cifras normales GGT, ALAT, ASAT), intento de suicidio reciente, patología grave médica o psiquiátrica, depresión grave no tratada.	Tamaño muestral: 107. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=56). P: placebo (N=51). Cointervención: Desintoxicación previa (71% domicilio, 29% hospitalización). Apoyo y consejo médico en cada visita. A todos se les ofrece, además, terapia psicosocial.	Edad media: 45 años (23-70); 69% varones. 72% asistencia previa a AA. 55% desintoxicación previa institucional. 75% H. ^a familiar de alcoholismo. 77% H. ^a de intoxicación aguda. 36% H. ^a de violencia o delincuencia. <table><tr><td></td><td>N</td><td>P</td></tr><tr><td>Edad inicio ingesta alcohólica</td><td>23</td><td>22,2</td></tr><tr><td>Edad inicio problemas alcohol</td><td>31</td><td>30,6</td></tr><tr><td>Duración problemas alcohol (años)</td><td>14,5</td><td>13,6</td></tr><tr><td>Ingesta basal alcohol (gr/semana)</td><td>1.200</td><td>1.152</td></tr></table> No diferencias significativas en ninguna variable.		N	P	Edad inicio ingesta alcohólica	23	22,2	Edad inicio problemas alcohol	31	30,6	Duración problemas alcohol (años)	14,5	13,6	Ingesta basal alcohol (gr/semana)	1.200	1.152	Tasa de Recaída: Ingesta alcohólica similar a la preinclusión. T.º en días hasta la recaída. Descripción subjetiva de efectos adversos. Marcadores biológicos. Craving: Escala OCDS. Cumplimiento: Asistencia a las visitas programadas, recuento pastillas y test de aliento al azar.
	N	P																	
Edad inicio ingesta alcohólica	23	22,2																	
Edad inicio problemas alcohol	31	30,6																	
Duración problemas alcohol (años)	14,5	13,6																	
Ingesta basal alcohol (gr/semana)	1.200	1.152																	
Mason ³⁸ , 1994. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Hospital universitario, ambulatorio. Duración: 12 semanas. Visitas: No consta periodicidad.	Inclusión: 18-65 años, dependencia DSM-III-R Exclusión: Procesos psiquiátricos, procesos médicos asociados, trastorno función hepática con bilirrubina o enzimas > 2,5 veces el valor normal, embarazo, lactancia o ausencia de un método seguro	Tamaño muestral: 21. Intervención: GI: nalmefene 10 mg/día (N=7). GII: nalmefene 40 mg/día (N=7). P: placebo (N=7) (en 2 dosis/día). Cointervención: Ninguna específica. Se permite la	Edad 42±9 Varones (%) 71 Etnia blanca (%) 91 Año inicio dependencia 28±8 Ingesta media/día 9±5 Días de ingesta/semana 3,3±3 Craving 2,3±2,8 Global Assessment Scale 72±12 Hamilton Depression Scale 7±3 ASAT 23±12 ALAT 26±23	Recaída: ≥ 5 bebidas/día o ≥ 5 días de ingesta/semana. N.º de días de abstinencia. Frecuencia de consumo. Consumo medio (n.º bebidas/día). Craving: Escala visual analógica (0-9). Cumplimiento: Diario de los pacientes, test de alcohol en aliento, recuento pastillas. Marcadores biológicos. Efectos adversos.															

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado																																																
	de anticoncepción, toma de disulfiram, cocaína o fármacos psicoactivos.	asistencia a grupos de Alcohólicos Anónimos y otras terapias psicosociales.	No constan datos por subgrupos, apuntan que no existen diferencias significativas entre ellos. Días de abstinencia en la semana previa al inicio: <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>1,8±2,4</td><td>3,1±2,6</td><td>3,5±2,8</td><td>NS</td></tr></table> Ingesta media/día de ingesta en la semana previa al inicio de la medicación: <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>6,6±2,9</td><td>5,1±4,2</td><td>3,2±2,1</td><td>NS</td></tr></table>	GI	GII	PLA	p	1,8±2,4	3,1±2,6	3,5±2,8	NS	GI	GII	PLA	p	6,6±2,9	5,1±4,2	3,2±2,1	NS																																	
GI	GII	PLA	p																																																	
1,8±2,4	3,1±2,6	3,5±2,8	NS																																																	
GI	GII	PLA	p																																																	
6,6±2,9	5,1±4,2	3,2±2,1	NS																																																	
Mason ³⁹ , 1999. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Hospital universitario, ambulatorio. Duración: 12 semanas. Visitas: Semanales.	Inclusión: 18-65 años, dependencia DSM-III-R, abstinencia 2 semanas. Exclusión: Dependencia opiáceos, procesos psiquiátricos —incluyendo ansiedad y trastornos humor— o médicos asociados, hepatopatía con enzimas > 2,5 veces el valor normal, embarazo, lactancia o ausencia de un método anticonceptivo seguro, toma de naltrexona, disulfiram, narcóticos o fármacos psicoactivos.	Tamaño muestral: 105. Intervención: GI: nalmefene 20 mg/día (N=35). GII: nalmefene 80 mg/día (N=35). P: placebo (N=35) (en dos dosis/día). Cointervención: Terapia psicosocial (cognitivo-conductual).	<table><tr><td></td><td>PLA</td><td>NAL</td></tr><tr><td>Edad</td><td>42±10</td><td>42±8</td></tr><tr><td>Empleados (%)</td><td>77</td><td>66</td></tr><tr><td>Casados (%)</td><td>31</td><td>41</td></tr><tr><td>Varones (%)</td><td>63</td><td>69</td></tr><tr><td>Educación > 12 años (%)</td><td>90</td><td>87</td></tr><tr><td>Etnia blanca (%)</td><td>83</td><td>81</td></tr><tr><td>Alcohol Dependence Scale</td><td>18±8</td><td>16±8</td></tr><tr><td>Edad inicio alcoholismo</td><td>26±11</td><td>25±11</td></tr><tr><td>Días abstinencia/3 meses</td><td>42</td><td>33</td></tr><tr><td>Bebidas/día</td><td>8±4</td><td>8±5</td></tr><tr><td>Días abstinencia previos</td><td>16±20</td><td>13±17</td></tr><tr><td>Craving EVA (0-10)</td><td>6,4±2,6</td><td>6,5±3</td></tr><tr><td>GGT (IU/l)</td><td>36±34</td><td>39,5±30</td></tr><tr><td>OCDS (0-56)</td><td>17±6</td><td>16±6</td></tr><tr><td>H.^a familiar alcoholismo (%)</td><td>71</td><td>64</td></tr></table> NS en todos los casos.		PLA	NAL	Edad	42±10	42±8	Empleados (%)	77	66	Casados (%)	31	41	Varones (%)	63	69	Educación > 12 años (%)	90	87	Etnia blanca (%)	83	81	Alcohol Dependence Scale	18±8	16±8	Edad inicio alcoholismo	26±11	25±11	Días abstinencia/3 meses	42	33	Bebidas/día	8±4	8±5	Días abstinencia previos	16±20	13±17	Craving EVA (0-10)	6,4±2,6	6,5±3	GGT (IU/l)	36±34	39,5±30	OCDS (0-56)	17±6	16±6	H. ^a familiar alcoholismo (%)	71	64	Tasa de recaída. Recaída: ≥ 6 bebidas/día varones, ≥ 4 mujeres. % días de abstinencia. Frecuencia de consumo. Consumo medio (n.º bebidas/día). Craving: OCDS. Cumplimiento: Diario de los pacientes, test de alcohol en aliento, información convivientes, sistema específico de recuento de medicación. Efectos adversos. Marcadores biológicos.
	PLA	NAL																																																		
Edad	42±10	42±8																																																		
Empleados (%)	77	66																																																		
Casados (%)	31	41																																																		
Varones (%)	63	69																																																		
Educación > 12 años (%)	90	87																																																		
Etnia blanca (%)	83	81																																																		
Alcohol Dependence Scale	18±8	16±8																																																		
Edad inicio alcoholismo	26±11	25±11																																																		
Días abstinencia/3 meses	42	33																																																		
Bebidas/día	8±4	8±5																																																		
Días abstinencia previos	16±20	13±17																																																		
Craving EVA (0-10)	6,4±2,6	6,5±3																																																		
GGT (IU/l)	36±34	39,5±30																																																		
OCDS (0-56)	17±6	16±6																																																		
H. ^a familiar alcoholismo (%)	71	64																																																		
Monti ⁴¹ , 2001. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Inclusión: Dependencia DSM-IV. Exclusión: Uso de opiáceos o su detección en orina,	Tamaño muestral: 128. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=64).	<table><tr><td>Edad</td><td>39±9</td></tr><tr><td>Varones (%)</td><td>76</td></tr><tr><td>Etnia blanca (%)</td><td>97</td></tr><tr><td>Casado (%)</td><td>46</td></tr><tr><td>Años educación</td><td>13,5±2</td></tr></table>	Edad	39±9	Varones (%)	76	Etnia blanca (%)	97	Casado (%)	46	Años educación	13,5±2	Días de ingesta. Consumo medio (número bebidas/día). Abstinencia. T.º hasta la primera ingesta.																																						
Edad	39±9																																																			
Varones (%)	76																																																			
Etnia blanca (%)	97																																																			
Casado (%)	46																																																			
Años educación	13,5±2																																																			

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado																																							
<p>Ámbito: Programa abuso sustancias hospital psiquiátrico privado, ambulatorio.</p> <p>Duración: 12 semanas.</p> <p>Seguimiento: Hasta 12 meses.</p> <p>Visitas: Semanales 1 mes, luego cada 2 semanas.</p>	<p>síntomas psicóticos o trastorno orgánico, embarazo, lactancia o ausencia de un método anticonceptivo seguro, desorden suicida, homicida o estrés post-traumático, uso de medicación disulfiram, trastorno función hepática.</p>	<p>P: placebo (N=64).</p> <p>Cointervención: 2 tipos de terapia psicosocial en forma doble ciego y aleatorizada por mes de inclusión durante 8 semanas:</p> <p>A: Cue Exposure & Coping Skills (CET-CST) específica para evitar la recaída (n=63).</p> <p>B: Education and Relaxation Control (ERC) (n=65).</p> <p>Se inicia la medicación 3 días después de la terapia psicosocial.</p>	<table><tr><td>Sin empleo (%)</td><td>84</td></tr><tr><td>Años alcoholismo</td><td>19±8</td></tr><tr><td>ASI alcohol</td><td>0,69±0,16</td></tr><tr><td>ASI otras drogas</td><td>0,07±0,11</td></tr><tr><td>Días de ingesta (%)</td><td>66±28</td></tr><tr><td>Días de ingesta abundante (%)</td><td>49±32</td></tr><tr><td>Ingesta media</td><td>12±7</td></tr></table> <p>Uso drogas (%): Cocaína 23; Sedantes 8; Opiáceos 4.</p> <p>No constan datos por subgrupos, apuntan que no existen diferencias significativas.</p>	Sin empleo (%)	84	Años alcoholismo	19±8	ASI alcohol	0,69±0,16	ASI otras drogas	0,07±0,11	Días de ingesta (%)	66±28	Días de ingesta abundante (%)	49±32	Ingesta media	12±7	<p>T.º hasta la primera ingesta importante o recaída: ≥ 6 bebidas/día en hombres; ≥ 5 en mujeres.</p> <p>Días en el hospital o cárcel.</p> <p>Días de uso de sustancias ilegales.</p> <p>Craving: Coping with Alcohol-Relevant Situations.</p> <p>Descripción subjetiva de efectos adversos.</p> <p>Cumplimiento: Análisis de orina de riboflavina; recuento de pastillas, información del paciente y convivientes, niveles en aliento, niveles de metabolitos de naltrexona.</p>																									
Sin empleo (%)	84																																										
Años alcoholismo	19±8																																										
ASI alcohol	0,69±0,16																																										
ASI otras drogas	0,07±0,11																																										
Días de ingesta (%)	66±28																																										
Días de ingesta abundante (%)	49±32																																										
Ingesta media	12±7																																										
<p>Morris⁴², 2001. Australia</p> <p>Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Ámbito: Programa abuso sustancias hospital psiquiátrico privado, ambulatorio.</p> <p>Duración: 12 semanas.</p> <p>Visitas: Semanales.</p>	<p>Inclusión: Varones, 18-65 años, dependencia DSM-III-R, puntuación de al menos 5 en el Michigan Alcohol Screening Test, residencia próxima al hospital, abstinencia previa de más de 3 días y menos de 30.</p> <p>Exclusión: Uso de cualquier otra sustancia adictiva a excepción de nicotina, uso de opiáceos o disulfiram, psicosis aguda, demencia o comportamiento suicida, daño hepatocelular grave con valores de ASAT/ALAT > 5 veces lo normal o bilirrubina elevada. Tratamiento con fármacos psicotropos en dosis inestables.</p>	<p>Tamaño muestral: 111.</p> <p>Intervención:</p> <p>N: naltrexona 50 mg/día (N=55).</p> <p>P: placebo (N=56).</p> <p>Cointervención: Psicoeducación y soporte social.</p>	<table><tr><td></td><td>N</td><td>P</td></tr><tr><td>Edad</td><td>47±8</td><td>48±8</td></tr><tr><td>Casados (%)</td><td>45</td><td>50</td></tr><tr><td>Comorbilidad psiquiátrica (%)</td><td>60</td><td>56</td></tr><tr><td>Edad 1.ª bebida</td><td>17±5</td><td>17±2</td></tr><tr><td>Años de ingesta</td><td>30±8</td><td>30±8</td></tr><tr><td>Días bebida/semana</td><td>5±2</td><td>5±2</td></tr><tr><td>Bebidas/semana</td><td>89±55</td><td>74±35</td></tr><tr><td>Bilirrubina</td><td>10±8</td><td>10±4</td></tr><tr><td>GGT (IU/l)</td><td>117±94</td><td>197±384</td></tr><tr><td>ALAT (U/L)</td><td>55±44</td><td>53±39</td></tr><tr><td>Días entre la última bebida y el inicio de la medicación del estudio</td><td>8±5</td><td>9±6</td></tr><tr><td>Medicación psicotropa (%)</td><td>38</td><td>38</td></tr></table> <p>NS en todos los casos.</p>		N	P	Edad	47±8	48±8	Casados (%)	45	50	Comorbilidad psiquiátrica (%)	60	56	Edad 1.ª bebida	17±5	17±2	Años de ingesta	30±8	30±8	Días bebida/semana	5±2	5±2	Bebidas/semana	89±55	74±35	Bilirrubina	10±8	10±4	GGT (IU/l)	117±94	197±384	ALAT (U/L)	55±44	53±39	Días entre la última bebida y el inicio de la medicación del estudio	8±5	9±6	Medicación psicotropa (%)	38	38	<p>Mantenimiento de la abstinencia.</p> <p>Recaída: ≥ 5 bebidas/día o ingesta ≥ 5 días por semana o nivel de alcohol en aliento superior a 100 mg/dl en dos o más semanas consecutivas.</p> <p>Días de ingesta.</p> <p>N.º de bebidas por semana.</p> <p>% de días de abstinencia.</p> <p>Cumplimiento.</p>
	N	P																																									
Edad	47±8	48±8																																									
Casados (%)	45	50																																									
Comorbilidad psiquiátrica (%)	60	56																																									
Edad 1.ª bebida	17±5	17±2																																									
Años de ingesta	30±8	30±8																																									
Días bebida/semana	5±2	5±2																																									
Bebidas/semana	89±55	74±35																																									
Bilirrubina	10±8	10±4																																									
GGT (IU/l)	117±94	197±384																																									
ALAT (U/L)	55±44	53±39																																									
Días entre la última bebida y el inicio de la medicación del estudio	8±5	9±6																																									
Medicación psicotropa (%)	38	38																																									

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado
<p>O'Malley⁴³, 1992. EE.UU.</p> <p>Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Ámbito: Ambulatorio en unidad de dependencia alcohólica de centro de salud mental.</p> <p>Duración: Tratamiento 12 semanas.</p> <p>Visitas: 1 vez/semana.</p> <p>O'Malley⁴⁴, 1996</p> <p>Seguimiento a los 6 meses de los pacientes de este estudio.</p>	<p><i>Inclusión:</i> 18-65 años, dependencia DSM-III-R, abstinencia 7-30 días.</p> <p><i>Exclusión:</i> Diagnóstico DSM-III-R de dependencia a otras sustancias excepto nicotina; abuso de opiáceos; historia de psicosis; síntomas actuales de suicidio, homicidio o psiquiátricos que requieran medicación; uso de disulfiram; enfermedad cardíaca, cerebral, renal o tiroidea; historia de cirrosis o signos analíticos de daño hepatocelular; embarazo, lactancia o ausencia de un método anticonceptivo eficaz.</p>	<p>Tamaño muestral: 104.</p> <p><i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=52). P: placebo (N=52).</p> <p><i>Cointervención:</i> Antes de aleatorizar, 1 semana de placebo a todos.</p> <p>A: Terapia psicosocial específica para evitar la recaída (modelo de Marlatt-Gordon). B: Terapia de soporte no específica y no dirigida.</p> <p>Grupos: NA: 29; NB: 23; PA: 25; PB: 23.</p>	<p>Varones: 74%. Etnia blanca: 93%. Desempleados: 73%. No casados: 66%. Edad media: 40±10 años. Episodios de tratamiento previo de problemas relacionados con alcohol: 1±1,6. Gravedad de los problemas relacionados con el alcohol: 7,3±1. Días de bebida en los últimos dos meses: 60%. N.º medio de bebidas/ocasión: 11,2±9.</p> <p>Diferencias NS entre grupos.</p> <p>El grupo de terapia de soporte sufre mayores problemas relacionados con el alcohol que el de terapia específica:</p> <p>Addiction Severity Index: 7,5±1 vs 7,0±1. Ingesta por ocasión: 13,5±1,3 vs 8,8±1,3.</p>	<p>T.º hasta la primera ingesta. T.º hasta la recaída. Recaída: Ingesta ≥ 5 bebidas/en una ocasión de beber en varones y ≥ en mujeres. Addiction Severity Index (ASI). Craving (EVA 20 puntos). Días de ingesta (%). Marcadores biológicos. Descripción subjetiva de efectos adversos. Cumplimiento: Riboflavina 25 mg incorporada en las cápsulas; inspección luz ultravioleta de orina 2 por semana, información del paciente y convivientes.</p> <p>Seguimiento: Estatus de ingesta alcohólica mediante entrevista telefónica y categorización: a) no bebe (no ingesta en un período de 30 días seguidos); b) bebedor leve-moderado (≥ 1 día de ingesta 1-4 bebidas en varones y 1-3 en mujeres); bebedor importante (≥ 5 bebidas en varones y ≥ 4 en mujeres). Momento de evaluación 1-6 meses.</p>
<p>Oslin⁴⁷, 1997. EE.UU.</p> <p>Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Ámbito: hospitalario, régimen ambulatorio.</p>	<p><i>Inclusión:</i> 50-70 años, dependencia DSM-III-R, médicamente estables.</p> <p><i>Exclusión:</i> Demencia grave, psicosis, convulsiones, retraso mental, peligroso para otros, uso de otras</p>	<p>Tamaño muestral: 44.</p> <p><i>Intervención:</i> N: naltrexona (N=21). Lunes-miércoles 100 mg/día. Viernes 150 mg/día. P: placebo (N=23).</p>	<p>Edad 58±6 Etnia (%) Blancos 31 Negros 69 Casado (%) 14 Años educación 12±3 Ingesta media/ocasión 11±7 GGT (IU/l) 81±59</p>	<p>Recaída: Ingesta ≥ 5 bebidas/en una ocasión de beber; ≥ 5 ocasiones de beber por semana o acudir a la consulta con una concentración de alcohol en sangre de 100 mg/dl. T.º hasta la recaída. T.º hasta la 1.ª ingesta.</p>

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
Duración: 12 semanas. Visitas: 3/semana.	sustancias psicoactivas, uso de opiáceos la semana previa a la inclusión, positivo en screening para anfetaminas, opiáceos, cocaína, benzodiacepinas, barbitúricos, hepatitis o enfermedad hepática.	Cointervención: Terapia de grupo semanal.	ASAT (IU/l) ASI alcohol NS entre grupos.	33±22 0,47±0,18		Craving. Parámetros biológicos. Efectos adversos. Tolerabilidad. Cumplimiento: Asistencia a la consulta donde se administra la medicación.
Rubio ⁵⁶ , 2001. España Diseño: EC aleatorizado, simple ciego, controlado, multicéntrico. Ámbito: Ambulatorio en hospital universitario. Duración: 12 meses. Visitas: Semanales durante 3 meses; después, quincenales.	Inclusión: Varones, 18-65 años, dependencia DSM-III-R, desintoxicación previa, medio familiar estable. Exclusión: Uso de cualquier otra sustancia adictiva a excepción de nicotina, presencia de otro diagnóstico psiquiátrico DSM-III-R, proceso médico que pueda reducir la adherencia, daño hepatocelular grave con valores de ASAT/ALAT > 3 veces lo normal, empleo previo de naltrexona o acamprosato.	Tamaño muestral: 157. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=77). A: acamprosato 1.665-1.998 mg/día (N=80). Cointervención: Oferta de terapia de soporte grupal semanal. Refuerzo de abstinencia. Tratamiento farmacológico sintomático: sertralina en caso de ansiedad o depresión e hidroxicina en caso de insomnio. Posibilidad de asociar disulfiram (2-3 semanas) si recaída de difícil control.	N Edad Empleados (%) Casados (%) Educación secundaria (%) Alcohol Dependence Scale Addiction Severity Index Días bebida/6 meses (%) Bebidas/día Craving GGT (IU/l) ASAT (U/L) ALAT (U/L) CDT (U/L) Días entre la última bebida y el inicio de la medicación del estudio NS en todo los casos.	A 44±12 75 92 85 28±6 0,7±0,1 87±21 12,2±5,1 51±22 125±101 84±19 67±31 26±20 16±5		Abstinencia acumulada (días). Recaída: Más de 5 bebidas o 40 gr de etanol/día. T.º hasta la recaída. Consumo por semana. Consumo por ocasión. Craving. Marcadores biológicos: GGT. Cumplimiento: Información del paciente y convivientes.
Volpicelli ⁶⁵ , 1992. EE.UU. Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Ámbito: Ambulatorio en hospital universitario.	Inclusión: Varones, 21-65 años, dependencia con al menos 5 de los 9 criterios DSM-III-R, desintoxicación reciente o abstinencia en los últimos 21 días, más de 5 puntos en la escala Michigan Alcohol	Tamaño muestral: 70. Intervención: N: naltrexona 50 mg/día (N=35). P: placebo (N=35).	N Edad Etnia (%) Blanca Afroamericana Otras Empleo actual (%) Casados (%)	P 43±9 43±9 17 83 0 34 46		T.º hasta la primera ingesta abundante (beber más de 5 días por semana, 5 o más bebidas en una ocasión de beber o un nivel de alcohol en sangre > a 100 mg/dl). Craving (criterio subjetivo Escala 0-10). Días de ingesta (%).

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
<p><i>Duración:</i> 12 semanas.</p> <p><i>Visitas:</i> Semanales.</p>	<p>Screening Test, capaces de entender las obligaciones del estudio y completar un formulario.</p> <p><i>Exclusión:</i> Daño hepatocelular grave con aumento de bilirrubina, uso de narcóticos en el mes previo, test positivo opiáceos, cocaína, anfetaminas o barbitúricos, proceso grave médico-psiquiátrico.</p>	<p>Cointervención: Antes de aleatorizar, 1 semana de placebo a todos. Durante el primer mes, tratamiento rehabilitador en la unidad de dependencias. Programa de hospital de día. Luego, psicoterapia grupal 2 veces/semana durante 11 meses.</p>	<p>N</p> <p>P</p> <p>Años de ingesta 20±7 19±4,5</p> <p>Días de bebida 0,02±0,07 0,06±0,13</p> <p>Craving 2,54±2 3,08±2,7</p> <p>GGT (IU/l) 140±266 180±243</p> <p>ASAT (U/L) 45±36 65±69</p> <p>BPRS 23±7 24±7</p> <p>Ansiedad fóbica 0,24±0,5 0,6±0,7*</p> <p>* p<0,05.</p>			<p>Marcadores biológicos.</p> <p>Alteraciones psicológicas.</p> <p>Euforia o refuerzo positivo por el alcohol (menos, igual, más) (n.%).</p> <p>Descripción de efectos adversos.</p> <p>Cumplimiento: Cada semana test de aliento, medidas de craving y consumo. Además, información del paciente y convivientes.</p>
<p>Volpicelli⁶⁶, 1995. EE.UU.</p> <p><i>Diseño:</i> EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><i>Ámbito:</i> Ambulatorio en hospital universitario.</p> <p><i>Duración:</i> 12 semanas.</p> <p><i>Visitas:</i> Semanales.</p>	<p><i>Inclusión:</i> Varones, 21-65 años, más de 5 puntos en la escala Michigan Alcohol Screening Test, no uso de narcóticos en el mes previo, ausencia de restos de anfetaminas, opiáceos, cocaína o barbitúricos en orina, sin daño hepático grave, sin patología médica o psiquiátrica.</p> <p><i>Exclusión:</i> No constan de manera específica.</p>	<p>Tamaño muestral: 99.</p> <p><i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=54). P: placebo (N=45).</p> <p><i>Cointervención:</i> Antes de aleatorizar, 1 semana de placebo a todos. Durante el primer mes programa de hospital de día (27 horas/semana). Luego, terapia grupal psicosocial 2 veces/semana hasta el fin del estudio.</p>	<p>Solteros: 65%.</p> <p>Sin empleo: 60%.</p> <p>Afroamericanos: 77%.</p> <p>Más de 20 años de importante ingesta: 77%.</p> <p>N</p> <p>P</p> <p>p</p> <p>Craving 2,1±2,03 2,6±2,5 NS</p> <p>GGT (U/L) 200±332 192±241 NS</p> <p>ASAT (U/L) 46±37 54±59 NS</p>			<p>Recaída: Beber más de 5 días por semana; 5 o más bebidas por episodio de ingesta; nivel de alcohol en sangre > a 100 mg/dl.</p> <p>Craving.</p> <p>Días de ingesta (%).</p> <p>Marcadores biológicos.</p> <p>Alteraciones psicológicas.</p> <p>Descripción efectos adversos.</p>
<p>Volpicelli⁶⁷, 1997. EE.UU.</p> <p><i>Diseño:</i> EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p><i>Inclusión:</i> 21-65 años, dependencia DSM-III-R, desintoxicación reciente.</p> <p><i>Exclusión:</i> Daño hepatocelular grave con aumento de bilirrubina, uso de nar-</p>	<p>Tamaño muestral: 97.</p> <p><i>Intervención:</i> N: naltrexona 50 mg/día (N=48). P: placebo (N=49).</p>	<p>N</p> <p>P</p> <p>Edad 39±9 38±8</p> <p>Etnia (%)</p> <p>Blanca 34 40</p> <p>Afroamericana 6 2</p> <p>Otras 59 58</p> <p>Empleo actual (%) 71 64</p>			<p>T.º hasta la primera ingesta abundante (> 5 bebidas/en una ocasión de beber o alcohol en aliento > a 100 mg/dl).</p> <p>Craving (Escala 0-10).</p> <p>Días de ingesta.</p> <p>Marcadores biológicos.</p>

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales		Medidas de resultado
<p>Ámbito: Ambulatorio en hospital universitario.</p> <p>Duración: 12 semanas.</p> <p>Visitas: 1 vez/semana.</p>	<p>cóticos en el mes previo, tratamiento activo con disulfiram, embarazo, lactancia o ausencia de buen método de anticoncepción, abstinencia alcohólica mayor de 21 días, patología grave médica o psiquiátrica.</p>	<p>Cointervención: Antes de aleatorizar, 1 semana de placebo a todos.</p> <p>Terapia psicosocial 2 veces/semana primer mes; luego, 1 vez/semana.</p>	<p>N</p> <p>Varones (%) 73</p> <p>Casados (%) 43</p> <p>Años de ingesta 15±9</p> <p>Días de bebida 13±9</p> <p>GGT (IU/l) 66±69</p> <p>ASAL (U/L) 29±14</p> <p>Diferencias NS en todos los valores.</p>	<p>P</p> <p>82</p> <p>46</p> <p>6±10</p> <p>15±9</p> <p>79±98</p> <p>35±38</p>	<p>Alteraciones psicológicas.</p> <p>Euforia o refuerzo positivo por el alcohol (menos, igual, más) (n.º).</p> <p>Descripción efectos adversos.</p> <p>Cumplimiento: Recuento de pastillas, información del paciente y convivientes.</p>

Tabla 2
Resultados

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																						
Anton ⁴ , 1999	<div>Abstinencia completa</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>47%</td><td>33%</td><td>NS</td></tr></table> <div>Recaídas</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>38%</td><td>60%</td><td>0,01</td></tr></table> <div>T.º hasta recaída</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>60±33</td><td>48±32</td><td>0,02</td></tr></table> <div>% días abstinentes</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>90±19</td><td>82±23</td><td>0,03</td></tr></table>	N	P	p	47%	33%	NS	N	P	p	38%	60%	0,01	N	P	p	60±33	48±32	0,02	N	P	p	90±19	82±23	0,03	<div>N.º de bebidas/día ingesta</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,5±3,3</td><td>4,2±4,3</td><td>0,01</td></tr></table> <div>T.º hasta la 1.ª ingesta</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>48±33</td><td>40±40</td><td>NS</td></tr></table> <div>OCDS</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,2±2,8</td><td>3,7±3,8</td><td>0,02</td></tr></table>	N	P	p	2,5±3,3	4,2±4,3	0,01	N	P	p	48±33	40±40	NS	N	P	p	2,2±2,8	3,7±3,8	0,02	<div>GGT (u/l)</div> <div>Final tratamiento</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>51±47</td><td>71±78</td><td>NS</td></tr></table> <div>CDT (u/l)</div> <div>Final tratamiento</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>19±11</td><td>20±51</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	51±47	71±78	NS	N	P	p	19±11	20±51	NS	<div>Total: 83%; N: 87%; P: 78%.</div> <div>Causas:</div> <div>Deterioro clínico: 1 N, 2 P.</div> <div>Efectos adversos: 1 N, 1 P.</div> <div>No asistencia citas: 7 N, 11 P.</div> <div>NS entre grupos.</div>	<div>Al final del tratamiento acti-vo hay una aceleración en la tasa de ingesta importante en el grupo naltrexona y una deceleración en el grupo pla-cebo, aunque el hallazgo no es significativo.</div>
N	P	p																																																									
47%	33%	NS																																																									
N	P	p																																																									
38%	60%	0,01																																																									
N	P	p																																																									
60±33	48±32	0,02																																																									
N	P	p																																																									
90±19	82±23	0,03																																																									
N	P	p																																																									
2,5±3,3	4,2±4,3	0,01																																																									
N	P	p																																																									
48±33	40±40	NS																																																									
N	P	p																																																									
2,2±2,8	3,7±3,8	0,02																																																									
N	P	p																																																									
51±47	71±78	NS																																																									
N	P	p																																																									
19±11	20±51	NS																																																									
Anton ⁵ , 2001	<div>Abstinencia</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>44%</td><td>32%</td><td>0,048</td></tr></table> <div>Recaída (%)</div> <table><tr><td>Semana</td><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>1-4</td><td>26</td><td>47,5</td><td>0,02</td></tr><tr><td>5-8</td><td>33</td><td>43</td><td>NS</td></tr><tr><td>9-14</td><td>42</td><td>52</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	44%	32%	0,048	Semana	N	P	p	1-4	26	47,5	0,02	5-8	33	43	NS	9-14	42	52	NS	<div>OCDS</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>4,7±5,1</td><td>5,1±4,9</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	4,7±5,1	5,1±4,9	NS	<div>GGT (u/l)</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>61±65</td><td>90±120</td><td>NS</td></tr></table> <div>CDT (u/l)</div> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>22±19</td><td>26±25</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	61±65	90±120	NS	N	P	p	22±19	26±25	NS	<div>Completan: 95%.</div> <div>No constan causas de las pérdidas.</div>															
N	P	p																																																									
44%	32%	0,048																																																									
Semana	N	P	p																																																								
1-4	26	47,5	0,02																																																								
5-8	33	43	NS																																																								
9-14	42	52	NS																																																								
N	P	p																																																									
4,7±5,1	5,1±4,9	NS																																																									
N	P	p																																																									
61±65	90±120	NS																																																									
N	P	p																																																									
22±19	26±25	NS																																																									
Croop ¹⁵ , 1997	No evaluadas.		No se aportan cifras.	<div>Completan estudio:</div> <div>N: 38,6% (220); C: 49,2% (145).</div> <div>Retirada prematura:</div> <div>N: 48,1% (274); C: 30,2% (89).</div> <div>Causas:</div> <div>No seguimiento: N: 167; C: 76.</div> <div>Efectos adversos: N: 74; C: 3.</div> <div>No conocida: N: 76; C: 76.</div>																																																							

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
Chick ¹³ , 2000	12 semanas: Recaída <div> <div>N</div> <div>70%</div> </div> <div> <div>P</div> <div>69%</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> Abstinencia total <div> <div>N</div> <div>18%</div> </div> <div> <div>P</div> <div>19%</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div>	N.º bebidas consumidas en las últimas 4 semanas del estudio. Población total <div> <div>N</div> <div>49±12</div> </div> <div> <div>P</div> <div>86±15</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> Consumo total. Población adherente <div> <div>N</div> <div>80±25</div> </div> <div> <div>P</div> <div>180±20</div> </div> <div> <div>p</div> <div><0,05</div> </div>	Reducción mediana en el estudio: GGT (IU/l) <div> <div>N</div> <div>19-27</div> </div> <div> <div>P</div> <div>5-8</div> </div> <div> <div>p</div> <div><,05</div> </div> Sin datos de ASAT ni ALAT.	Completa: N: 41%; P: 42%. Retiradas: Violación protocolo: N: 18; P: 12. Retirada consentimiento: N: 3; P: 9. Efectos adversos: N 13; P: 11. Escasa adherencia: N: 2; P: 1. Pérdida seguimiento: N: 17; P: 16.	Adherencia: consumo de al menos el 80% de la medicación y asistencia a todas las visitas. No hay diferencias significativas en el análisis por subgrupos.
Guardia ²¹ , 2002	Recaída <div> <div>N</div> <div>8%</div> </div> <div> <div>P</div> <div>19%</div> </div> <div> <div>p</div> <div>0,05</div> </div> No diferencias entre centros ni entre géneros. T.º hasta recaída N: 79 (IC 95%: 75-83) P: 74 (IC 95%: 69-78) p<0,05	T.º hasta 1.ª ingesta (días) <div> <div>N</div> <div>30±23</div> </div> <div> <div>P</div> <div>29±21</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> % días de abstinencia <div> <div>N</div> <div>65±23</div> </div> <div> <div>P</div> <div>63±27</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> N.º bebidas/día ingesta <div> <div>N</div> <div>0,71±1,6</div> </div> <div> <div>P</div> <div>1,2±2,1</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> Craving <div> <div>N</div> <div>1,6±1,7</div> </div> <div> <div>P</div> <div>1,8±1,9</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div>	Reducción mediana en el estudio: GGT (IU/l) mediana <div> <div>N</div> <div>17</div> </div> <div> <div>P</div> <div>23</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div> CDT(%) <div> <div>N</div> <div>3,7</div> </div> <div> <div>P</div> <div>4,05</div> </div> <div> <div>p</div> <div>NS</div> </div>	Completa 12 semanas: N: 60%; P: 58% Buena adherencia: completan el tratamiento y acuden a todas las visitas: N: 22%; P: 23%. No completan: N: 32; P: 23. Causas: Negativa tratamiento: N: 11; P: 9. No toman la medicación o no acuden a 2 visitas seguidas: N: 15; P: 11. Efectos adversos: N 2. Otras: N: 4; P: 3.	Reciben fluoxetina o paroxetina: N: 9%, P: 13%. Análisis de subgrupos: T.º hasta la 1.ª ingesta: NS entre los que reciben medicación adyuvante.
Heinala ²³ , 2001	Recaída 12 semanas NA: 22; NB: 27; PA: 31; PB: 20 NS NA vs PA: 0,003 Recaída 32 semanas NA: 73%; PA: 97%; p<0,05 NB: 93%; PB: 87%; NS	N.º pastillas por semana/últimas 20 semanas <div> <div>A</div> <div>2,1±0,2</div> </div> <div> <div>B</div> <div>3,4±0,3</div> </div> <div> <div>p</div> <div>0,05</div> </div> <div> <div>N</div> <div>2,7±0,3</div> </div> <div> <div>P</div> <div>2,4±0,5</div> </div> <div> <div>NS</div> </div> Consumo (g/semana) en las últimas 8 semanas NA: 231±40; NB: 357±81 PA: 354±62; PB: 326±80 NA frente al resto: p=0,05	No constan.	Completan: 12 semanas: 83,5%. Todo el programa: 69%. Pérdidas: 12 semanas: 16,5%. Fin estudio: 33%. NS entre grupos. No indican las causas.	

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																																
Hersh ²⁴ , 1998	<p>Abstinencia (%)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>27,5</td><td>24</td><td>NS</td></tr></table> <p>T.º hasta la primera ingesta (semanas tras inicio)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,1±2,6</td><td>2,5±6</td><td>NS</td></tr></table> <p>T.º hasta la primera ingesta abundante (semanas tras inicio)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>3,2±2,9</td><td>4,0±2,9</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	27,5	24	NS	N	P	p	2,1±2,6	2,5±6	NS	N	P	p	3,2±2,9	4,0±2,9	NS	<p>Frecuencia ingesta (%)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>18±23</td><td>20±22,4</td><td>NS</td></tr></table> <p>Intensidad de ingesta: n.º bebidas/día bebida</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,4±3,3</td><td>4,0±3,8</td><td>NS</td></tr></table> <p>Media bebidas/día estudio</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>1±1,5</td><td>1,2±1,6</td><td>NS</td></tr></table> <p>AUQ: No asociación entre el tratamiento y el cambio en dicha escala.</p>	N	P	p	18±23	20±22,4	NS	N	P	p	2,4±3,3	4,0±3,8	NS	N	P	p	1±1,5	1,2±1,6	NS	<p>GGT (u/l) (media)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>27</td><td>23</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	27	23	NS	<p>61% completan el estudio N: 64,5%; P: 58%; NS</p> <p>Sólo 11% completan 12 sesiones psicoterapia. N.º de sesiones: N: 8±3,5; P: 8,4±3,3; NS</p> <p>Retiradas por efectos adversos: 3 (1 N; 2 P). No indican resto de causas en las pérdidas.</p>	<p>Tras realizar análisis por subgrupos y multivariante con búsqueda de posibles interacciones no encuentran ningún efecto favorable de naltrexona en sus pacientes.</p>																						
N	P	p																																																																			
27,5	24	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
2,1±2,6	2,5±6	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
3,2±2,9	4,0±2,9	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
18±23	20±22,4	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
2,4±3,3	4,0±3,8	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
1±1,5	1,2±1,6	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
27	23	NS																																																																			
Knox ²⁸ , 1999	<p>Abstinencia 3 meses</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>8/16</td><td>10/14</td><td></td></tr></table> <p>6 meses</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>3/6</td><td>5/11</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	8/16	10/14		N	P	p	3/6	5/11	NS	<p>Craving</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>9,9</td><td>10</td><td>NS</td></tr></table>	N	P	p	9,9	10	NS		<p>Completan: 90%. 12 días: 6 (1 N, 5 P).</p> <p>No completan: Cirugía: 1 N. No efecto: 5 P. Efecto adverso: 3 N.</p>	<p>Nuevo ingreso para tratamiento a los 6 meses: N=6; P=7.</p>																																														
N	P	p																																																																			
8/16	10/14																																																																				
N	P	p																																																																			
3/6	5/11	NS																																																																			
N	P	p																																																																			
9,9	10	NS																																																																			
Kranzler ³⁰ , 2000	<p>Abstinencia: Total: 32%</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>30%</td><td>32%</td><td>35%</td><td>NS</td></tr></table> <p>Recaída</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>48%</td><td>58%</td><td>50%</td><td>NS</td></tr></table> <p>T.º hasta la 1.ª ingesta (semanas)</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>6±4,7</td><td>5,3±4,6</td><td>5,7±4,5</td><td>NS</td></tr></table> <p>T.º hasta recaída</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>7,2±4,6</td><td>7,2±4,6</td><td>8±4</td><td>NS</td></tr></table>	NTX	NEF	PLA	p	30%	32%	35%	NS	NTX	NEF	PLA	p	48%	58%	50%	NS	NTX	NEF	PLA	p	6±4,7	5,3±4,6	5,7±4,5	NS	NTX	NEF	PLA	p	7,2±4,6	7,2±4,6	8±4	NS	<p>Frecuencia de consumo (Días de ingesta, %)</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>21±29</td><td>17±23</td><td>16±21</td><td>NS</td></tr></table> <p>Días de ingesta abundante (%)</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>12±21</td><td>11±23</td><td>8±16</td><td>NS</td></tr></table> <p>Craving, OCDS</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>8±6</td><td>7±6</td><td>7,5±5</td><td>NS</td></tr></table>	NTX	NEF	PLA	p	21±29	17±23	16±21	NS	NTX	NEF	PLA	p	12±21	11±23	8±16	NS	NTX	NEF	PLA	p	8±6	7±6	7,5±5	NS	<p>GGT (u/l)</p> <table><tr><td>NTX</td><td>NEF</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>43±72</td><td>47±53</td><td>48±65</td><td>NS</td></tr></table>	NTX	NEF	PLA	p	43±72	47±53	48±65	NS	<p>Fase de tto. activo: 70,5%: PLA: 79%; NEF: 73%; NTX: 59%; p: 0,02. Riboflavina positiva: PLA: 80%; NEF: 77%; NTX: 66%*. * vs PLA: 0,02.</p> <p>Pérdidas: fundamentalmente a partir de 3.ª semana y por efectos adversos en el grupo NTX.</p>	<p>No observan efectos beneficios de NTX o NEF para prevenir o moderar la recaída o la conducta alcohólica. Indican que cuanto mayor adherencia al tto. con NTX mayores efectos adversos (no constan los datos), lo que limita la utilidad clínica de NTX.</p>
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
30%	32%	35%	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
48%	58%	50%	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
6±4,7	5,3±4,6	5,7±4,5	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
7,2±4,6	7,2±4,6	8±4	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
21±29	17±23	16±21	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
12±21	11±23	8±16	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
8±6	7±6	7,5±5	NS																																																																		
NTX	NEF	PLA	p																																																																		
43±72	47±53	48±65	NS																																																																		

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																												
Krystal ³¹ , 2001	<p>A los 3 meses: <i>Días hasta la recaída</i></p> <table><tr><td>GI+GII</td><td>GIII</td><td>p</td></tr><tr><td>72±36</td><td>64±34</td><td>NS</td></tr></table> <p><i>Tasa de recaída (%)</i></p> <table><tr><td>GI+GII</td><td>GIII</td><td>p</td></tr><tr><td>38</td><td>44</td><td>NS</td></tr></table> <p>12 meses: <i>Días ingesta (%)</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>GIII</td><td>p</td></tr><tr><td>15±23</td><td>19±26</td><td>18±25</td><td>NS</td></tr></table> <p><i>Bebidas por día ingesta</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>GIII</td><td>p</td></tr><tr><td>9,6±10</td><td>10,5±8</td><td>9,3±7</td><td>NS</td></tr></table>	GI+GII	GIII	p	72±36	64±34	NS	GI+GII	GIII	p	38	44	NS	GI	GII	GIII	p	15±23	19±26	18±25	NS	GI	GII	GIII	p	9,6±10	10,5±8	9,3±7	NS		No determinados.	<p>Cumplimiento (%): — 3 meses: GI+GII: 72±31; GIII: 70±31 — 12 meses (Total: 73%): GI: 44±34; GII: 43±33; GIII: 42±33</p> <p>Pérdidas: 27%. No referencia grupo. 95 no dato seguimiento. 21 retiradas. 14 traslados. 12 exitus. 28 otras causas.</p>	<p>Dependencia alcohólica grave. El análisis de covarianza muestra las siguientes asociaciones: — días hasta recaída y asistencia a sesiones de <i>counseling</i> (p<0,007); — días de ingesta: <i>counseling</i> y AA (p=0,001); — ingesta: adherencia a la medicación (p=0,03) (no relación causal).</p>
GI+GII	GIII	p																															
72±36	64±34	NS																															
GI+GII	GIII	p																															
38	44	NS																															
GI	GII	GIII	p																														
15±23	19±26	18±25	NS																														
GI	GII	GIII	p																														
9,6±10	10,5±8	9,3±7	NS																														
Landabaso ³³ , 1999	<p><i>Tasa recaída (%) a los 6 meses</i> N: 13,3%; C: 53,3%; NS</p> <p><i>Incidencia acumulada de recaída* mes evaluación</i></p> <table><tr><td>N</td><td>C</td><td>RR</td></tr><tr><td>6</td><td>2/13</td><td>7/10</td></tr><tr><td>12</td><td>2/13</td><td>7/10</td></tr><tr><td>18</td><td>3/13</td><td>9/10</td></tr><tr><td>24</td><td>6/12</td><td>9/9</td></tr></table> <p><i>Beben durante el estudio (%)</i> N: 47; C: 87; p=0,053</p> <p>Abstinencia Función mediana global de supervivencia de abstinencia: N: 27; C: 20 semanas</p>	N	C	RR	6	2/13	7/10	12	2/13	7/10	18	3/13	9/10	24	6/12	9/9	<p><i>Días ingesta/semana</i></p> <table><tr><td>N</td><td>C</td><td>p</td></tr><tr><td>1,3±2,5</td><td>2,4±1,3</td><td>NS</td></tr></table>	N	C	p	1,3±2,5	2,4±1,3	NS		<p>Pérdidas: 2 retirados por deterioro hepático: 1 N; 1 C 3 muertes suicidio: 1 N; 2 C 4 causa desconocida: 1 N; 3 control</p>	<p>No indican la terapia aversiva empleada. Excluyen 5 pacientes del análisis.</p>							
N	C	RR																															
6	2/13	7/10																															
12	2/13	7/10																															
18	3/13	9/10																															
24	6/12	9/9																															
N	C	p																															
1,3±2,5	2,4±1,3	NS																															

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																									
Latt ³⁴ , 2001	<p><i>Tasa recaída</i></p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>34%</td><td>53%</td><td>p=0,04</td></tr></table> <p>T.º hasta <i>recaída</i> (mediana) N: 92 días; P: 42 días; p=0,04</p> <p>Regresión de Cox: el efecto de naltrexona es más importante durante los primeros 42 días (p=0,001); ambas curvas de supervivencia tienden a unirse a partir de los 80 días.</p>	N	P	p	34%	53%	p=0,04	<p>A los 3 meses:</p> <p><i>Días ingesta/semana</i></p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,2±0,6</td><td>2,26±0,7</td><td>NS</td></tr></table> <p><i>Consumo alcohol** (gr/semana) (media, IC)</i></p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>162,5</td><td>228</td><td>NS</td></tr><tr><td>(80-245)</td><td>(130-325)</td><td></td></tr></table> <p><i>OCDS** (media, IC)</i></p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>9,2</td><td>9,1</td><td>NS</td></tr><tr><td>(6,6-12)</td><td>(6,4-12)</td><td></td></tr></table> <p>Asistencia visitas***: NS.</p>	N	P	p	2,2±0,6	2,26±0,7	NS	N	P	p	162,5	228	NS	(80-245)	(130-325)		N	P	p	9,2	9,1	NS	(6,6-12)	(6,4-12)		<p>GGT (u/l) (<i>media, IC</i>)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>26</td><td>28</td><td>NS</td></tr><tr><td>(18-35)</td><td>(22-37)</td><td></td></tr></table> <p>ASAT(u/l) (<i>media, IC</i>)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>24</td><td>22</td><td>NS</td></tr><tr><td>(20,5-28)</td><td>(20-25)</td><td></td></tr></table> <p>ALAT(u/l) (<i>media, IC</i>)</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>24</td><td>23</td><td>NS</td></tr><tr><td>(19-31)</td><td>(19-27)</td><td></td></tr></table> <p>En todos los casos y grupos hay reducción significativa respecto al valor basal.</p>	N	P	p	26	28	NS	(18-35)	(22-37)		N	P	p	24	22	NS	(20,5-28)	(20-25)		N	P	p	24	23	NS	(19-31)	(19-27)		<p>63% cumplen 12 semanas: 59% del grupo N. 67% del grupo P.</p> <p>El 45% (30/67) elige continuar 3 meses +: 16 previamente grupo N. 14 previamente grupo P.</p> <p>Pérdidas: causas no conocidas: N: 18. P: 15.</p> <p>Retiradas: N: 1 cirugía, 4 efectos adversos. P: 2 sobredosis.</p>	<p>Dependencia alcohólica moderada-grave. Aceptan la terapia psicosocial 33 pacientes (31%) sin diferencias entre grupos. No hay diferencias entre los que reciben/no terapia psicosocial.</p> <p>** En ambos casos se observan diferencias estadísticas significativas con relación a los valores basales para ambos grupos.</p> <p>*** Los que no asistieron a las visitas programadas mostraron una mayor tendencia (p=0,003) a la recaída completa (ingesta similar a la preinclusión). En cambio, la asistencia a las reuniones de AA no se asocia con los resultados.</p>
N	P	p																																																												
34%	53%	p=0,04																																																												
N	P	p																																																												
2,2±0,6	2,26±0,7	NS																																																												
N	P	p																																																												
162,5	228	NS																																																												
(80-245)	(130-325)																																																													
N	P	p																																																												
9,2	9,1	NS																																																												
(6,6-12)	(6,4-12)																																																													
N	P	p																																																												
26	28	NS																																																												
(18-35)	(22-37)																																																													
N	P	p																																																												
24	22	NS																																																												
(20,5-28)	(20-25)																																																													
N	P	p																																																												
24	23	NS																																																												
(19-31)	(19-27)																																																													
Mason ³⁸ , 1994	<p>Recaída: Total: 63%</p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>6/6</td><td>2/7*</td><td>4/6</td><td>*≤0,05</td></tr></table>	GI	GII	PLA	p	6/6	2/7*	4/6	*≤0,05	<p><i>Frecuencia de consumo (Días de abstinencia por semana, media)</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>2,4±2,1</td><td>4,7±2,2</td><td>4±2,9</td><td>NS</td></tr></table> <p><i>Ingesta media/día de ingesta</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>4,7±2,5</td><td>3,4±3,4</td><td>3±2,3</td><td>NS</td></tr></table> <p><i>Craving (EVA)</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>PLA</td><td>p</td></tr><tr><td>0,8±0,7</td><td>0,3±0,8</td><td>0,0±0,1</td><td>NS</td></tr></table>	GI	GII	PLA	p	2,4±2,1	4,7±2,2	4±2,9	NS	GI	GII	PLA	p	4,7±2,5	3,4±3,4	3±2,3	NS	GI	GII	PLA	p	0,8±0,7	0,3±0,8	0,0±0,1	NS	<p>No constan.</p>	<p>12 semanas: Total: 38%. PLA: 2/7 (29%). GI: 3/7 (43%). GII: 3/7 (43%). NS</p> <p>Abandonos: 1 paciente en cada grupo por razones laborales; 2 (1 P, 1 GI) antes de la 1.ª semana por causas no conocidas; 2 (1 P, 1 GII) por cirugía electiva; 4 (1 P, 2 GI, 1 GII) por efectos adversos.</p>	<p>Dependencia leve-moderada. Aquellos que no toman más del 75% de la medicación en dos visitas consecutivas son retirados del estudio por falta de cumplimiento. Sólo 2 sujetos (P) asisten a reuniones de AA. Al comparar el resultado post-tratamiento con el dato basal en la semana previa al inicio de la toma de medicación observan diferencias significativas:</p> <ul style="list-style-type: none">— días de abstinencia por semana en el grupo GII;— ingesta media/día ingesta en los grupos GI y GII.																									
GI	GII	PLA	p																																																											
6/6	2/7*	4/6	*≤0,05																																																											
GI	GII	PLA	p																																																											
2,4±2,1	4,7±2,2	4±2,9	NS																																																											
GI	GII	PLA	p																																																											
4,7±2,5	3,4±3,4	3±2,3	NS																																																											
GI	GII	PLA	p																																																											
0,8±0,7	0,3±0,8	0,0±0,1	NS																																																											

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
Mason ³⁹ , 1999	<p><i>Recaída</i></p> <p>NAL PLA p 37% 59% 0,02 OR: 2,4 (IC_{95%}: 1,05-5,59)</p> <p><i>N.º de recaídas</i></p> <p>NAL PLA p 1,5±3,8 1,9±2,5 0,02</p> <p><i>Días hasta recaída</i></p> <p>NAL PLA p 46,3±37,5 33,5±34 NS</p> <p><i>Días abstinencia</i></p> <p>NAL PLA p 80 83 NS</p>	<p><i>Ingesta/día</i></p> <p>NAL PLA p 4,1±3,3 5,3±4,6 0,06</p> <p><i>Pacientes que ingieren al menos 1 bebida (%)</i></p> <p>NAL PLA p 56,5 80 <0,03</p> <p><i>Craving</i>: no constan datos primarios; NS entre los grupos.</p>	No constan datos primarios, NS entre grupos.	<p>Completan: 68. N: 45; P: 23.</p> <p>Abandonos: Efectos adversos: 3 N dosis 80 mg.</p>	No efectos aparentes de la mayor dosis de nalmefene.
Monti ⁴¹ , 2001	<p><i>Tasa de recaídas (%)</i> 12 semanas: — Muestra completa (AIT) N: 28%; P: 33%; NS.</p> <p>12 meses: — Muestra completa (AIT) N: 50%; P: 48%; NS. — Grupo de > adherencia: No constan datos primarios por grupos pero indican que las diferencias son NS.</p> <p><i>T.º hasta la recaída</i>: no indican cifras, señalan que son NS.</p> <p>A las 12 semanas vuelve a beber el 40% de la muestra.</p>	<p><i>Días de ingesta importante</i> 12 semanas (% ± DS):</p> <p>N P p 0,5±1,4 1,7±2,9 <0,05</p> <p>12 meses: No constan datos primarios pero apuntan que las diferencias son NS.</p> <p><i>N.º medio bebidas/día ingesta importante</i> 12 semanas: — AIT: no aportan datos primarios pero diferencias son NS. — Grupo de > adherencia: N: 4,9±3,4; P: 8,8±6,1; p<0,05 6 y 12 meses: No constan datos primarios pero apuntan que las diferencias son NS.</p>	No constan datos primarios.	<p>Toman la medicación las 12 semanas: 38%. Toman la medicación el 70% del tiempo: 77%. No indican tasa de cumplimiento en cada grupo pero apuntan que el comportamiento es similar.</p> <p><i>Causas no completar</i>: — Deterioro clínico: 5. — Efectos adversos: 16. — Legales o pérdidas: 9. — Desconocidas: 22.</p> <p>No se especifica por subgrupos. Reseñan que no existen diferencias.</p> <p><i>Datos de seguimiento</i>: — 6 meses: 88% (113). — 12 meses: 87% (111).</p>	<p>Análisis sobre todos los pacientes y sobre los que toman la medicación al menos el 70% de los días.</p> <p>En cuanto al tto. psicosocial en el AIT a los 6 meses: Recaída 24% grupo CET-CST y del 41% en el grupo ERC, p<0,05.</p> <p>A los 12 meses: sólo hay diferencias en el grupo de tto. psicosocial: recaída del 38% en el grupo CET-CST y del 64% en el grupo ERC.</p> <p>Sobre el n.º de días de ingesta importante observan diferencias estadísticamente significativas a favor de la terapia CET-CST vs ERC. Concluyen que aunque N no reduce la tasa de recaída a los 3 meses, en los que siguen el trata-</p>

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
		Craving N P p 2,53±1,8 3,54±2,35 <0,05			miento al menos el 70% de los días el consumo es menor y, por tanto, la gravedad de la recurrencia.
Morris ⁴² , 2001	Abstinencia (%) N P p 30 15 0,004 T.º hasta la recaída N P p 6,7 4,2 NS Recaída (%) N P p 50 79 0,03	T.º hasta la 1.ª ingesta (semanas) N P p 2,5 2,4 NS % tiempo abstinentes N P p 75±28 64±30 NS Días de ingesta N P p 21±24 30±26 NS Bebidas/día ingesta N P p 6±3 9±5 0,008 Total bebidas estándar N P p 139±177 279±264 0,009	GGT (IU/l) N P p 94±33 152±368 NS ALAT (IU/l) N P p 34±33 39±22 NS	Completan: 71. N: 38; P: 33; NS. Causas: Pérdida seguimiento: 6. Problemas laborales: 4. Petición paciente: 3. Ingreso hospital: 3. Complicación médica: 1. No cooperación: 1. Deterioro de depresión y ansiedad: 3. Analgesia narcótica: 1. Recaídas: 18 (7 N; 11 P).	El objetivo es incluir pacientes similares a los que se encuentran en la práctica clínica y especialmente con respecto a la existencia de comorbilidad psiquiátrica. No hay diferencias en el análisis por subgrupos: presencia/no de patología psiquiátrica o medicación psicótropa. Sobre las variables significativas el efecto de naltrexona se mantiene cuando se hace análisis por subgrupos, lo que indica que es independiente de esas variables.
O'Malley ⁴³ , 1992	Tasa de recaídas (AIT) N P p 12 36 <0,05 T.º mediano hasta la recaída (días) NA: >80; NB: >80 PA: 25 días; PB: 35 días Abstinencia completa AIT: N P p 22/52 10/52 <0,05	Craving semana previa (AIT) NS NA: 3±0,8; NB: 4,4±0,9. PA: 5,3±0,8; PB: 4,7±0,8. Días de ingesta % (AIT) N P p 4,3±9,5 9,9±9,28 <0,05 N.º total de bebidas: p<0,01. NA: 13±9; NB: 15±9. PA: 47±9; PB: 29±9.	GGT: no aportan valores. Indican que valores menores con p<0,05 en grupo N que en P. ALAT: no aportan valores. Indican que valores menores con p<0,05 en grupo N que en P. ASAT: no aportan valores, diferencias NS.	Riboflavina + en orina: N: 92% de las muestras. P: 78%. Media permanencia en el estudio (semanas): 9,8±3,6 Completan: NA: 66% (n=19). NB: 78% (n=18). PA: 60% (n=15). PB: 59% (n=16).	Análisis de supervivencia: 1. Sobre 97 pacientes (toman la medicación al menos 1 semana) (NA: 24; NB: 22; PA: 24; PB: 27). 2. Sobre 68 que la toman al menos 10 semanas. Seguimiento sobre 80 pacientes, 40 en cada grupo. El efecto de naltrexona sobre la abstinencia persiste sólo

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
O'Malley ⁴⁴ , 1996	<p>Subgrupos: NA: 28%; NB: 61%; p<0,05. PA: 21%; PB: 19%; NS.</p> <p>Seguimiento Beben: NS entre grupos. Bebedor importante: N (n=40) P (n=40) 1.º mes 15% (6) 55% (22)* 2.º mes 27 (11) 60 (24)* 3.º mes 32 (13) 57 (23)* 4.º mes 35 (14) 57 (23)* 5.º mes 37 (15) 50 (20) 6.º mes 32 (13) 35 (14) Total 55% (22) 77% (31)* * p<0,05.</p>	<p>N.º medio de bebidas/ocasión AIT: NS NA: 3,7±1,2; NB: 6,4±1,5. PA: 7,1±1; PB: 6,5±1. Completan tratamiento: NA: 3,5±1,2*; NB: 6,4±1,6. PA: 8,6±1,3*; PB: 5,3±1,3. * p<0,05.</p>		<p>Causas no terminación: N P Pérdidas 8 16 Deterioro 1 2 Traslado 0 1 Efectos adversos 5 1 Proceso médico intercurrente 1 1</p>	<p>el primer mes tras la suspensión del tratamiento. En cuanto a la ingesta abundante los efectos parecen mantenerse de forma significativa estadísticamente hasta el 4.º mes. No hay efecto sobre el resultado del tipo de psicoterapia.</p>
Oslin ⁴⁷ , 1997	<p>Abstinencia (%) N P p 71 65 NS</p> <p>Recaída (%) N P p 14 35 NS</p> <p>Recaída en los que beben (%) N P p 50 100 0,02</p>	<p>Días de ingesta (%) N P p 1,9 6,5 NS</p> <p>N.º sesiones psicoterapia N P p 8,2±3,5 7,1±4,2 NS</p>	<p>GGT (IU/l) N P p 36±15 43±44 NS</p> <p>ASAT (IU/l) N P p 23±8 27±23 NS</p>	<p>Completan: 26. Pérdidas: 18. Problemas de transporte o laborales: 2 N; 2 P. Recaídas: N 2; P 5. Efectos adversos: 1 P. Deterioro clínico: 1 N. Desconocidas: 2 N; 1 P. Problemas legales: 1 P.</p>	<p>No hay efectos adversos significativos de la N a la dosis que ellos administran y no encuentran deterioro de la función hepática.</p>
Rubio ⁵⁶ , 2001	<p>Abstinencia 12 meses N A p 41 22 <0,01</p> <p>Abstinencia acumulada (días) N A p 243±115 180±129 <0,05</p> <p>Recaídas N A p 32 14 <0,01</p>	<p>N.º bebidas/ocasión N A p 4±6 9±7 0,01</p> <p>Craving N A p 11,3±10,1 15,3±12,1 0,01</p> <p>N.º sesiones psicoterapia N A p 43±5 32±8 0,01</p>	<p>GGT (u/l) 12 meses N A p 87±62 107±90 NS</p>	<p>Completan el tratamiento N: 69; A: 62; NS.</p> <p>N.º semanas permanencia N A p 44±6 35±6 NS</p> <p>Retiradas: 26. Efectos adversos: N: 2; A: 0. Rechazo a continuar tras recaída: N: 1; A: 13.</p>	<p>Instrucciones específicas a familiares, pacientes y médicos para no desvelar el ciego. Abandonos considerados recaídas. Dependencia moderada.</p> <p>Sertralina a 2 pacientes (1N, 1P). Hidroxicina a 16 NS entre grupos.</p>

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
	<p>T.º hasta primer consumo</p> <p>N A p</p> <p>44±36 39±28 NS</p> <p>T.º hasta la recaída</p> <p>N A p</p> <p>63±38 42±32 <0,05</p>			No asistencia visitas: N: 5; A: 5.	<p>Disulfiram: N: 17; A: 42; p<0,01.</p> <p>Sugieren que la mayor adherencia a las sesiones de psicoterapia puede ser en parte responsable de los resultados.</p>
Volpicelli ⁶⁵ , 1992	<p>Abstinencia (%)</p> <p>N P p</p> <p>54 57 NS</p> <p>Tasa recaída (%)</p> <p>N P p</p> <p>23 54 <0,01</p> <p>T.º mediano hasta la recaída (semanas)</p> <p>N P</p> <p>>12 8</p>	<p>Craving</p> <p>N P p</p> <p>1,41 3,42 <0,01</p> <p>Días ingesta (% medio)</p> <p>N P p</p> <p>1,6 8,3 <0,01</p> <p>Días ingesta en los que beben</p> <p>N P p</p> <p>3,6 14 <0,05</p> <p>BPRS</p> <p>N P p</p> <p>20±6 22±7 NS</p>	<p>GGT (U/L)</p> <p>N P p</p> <p>51±37 127±221 0,08</p> <p>ASAT (U/L)</p> <p>N P p</p> <p>24±10 50±78 NS</p>	<p>Pérdidas: N: 31%; P: 40%.</p> <p>P: 11 recaídas; 3 no seguimiento; 1 problemas familiares.</p> <p>N: 5 recaídas; 2 náuseas graves; 2 no seguimiento; 2 causa laboral.</p>	
Volpicelli ⁶⁶ , 1995	<p>Abstinencia (%)</p> <p>N P p</p> <p>61 53 NS</p> <p>Tasa de recaída (%)</p> <p>N P p</p> <p>18,5 38 03</p>	<p>Craving</p> <p>N P p</p> <p>1,54±1,4 2,5±2,5 0,02</p> <p>Días de ingesta (% medio)</p> <p>N P p</p> <p>1,6 4,8 0,04</p> <p>Euforia o refuerzo positivo por el alcohol (media)</p> <p>N P p</p> <p>-0,53 0,059 0,02</p>	<p>GGT (U/L)</p> <p>N P p</p> <p>73±94 106±151 NS</p> <p>ASAT (U/L)</p> <p>N P p</p> <p>30±19 46±72 NS</p>	No constan.	

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Parámetros biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																																																																						
Volpicelli ⁶⁷ , 1997	<p>Recaída (%)</p> <p>Total muestra (AIT):</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>35</td><td>53</td><td>NS</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>26</td><td>53</td><td>0,02</td></tr></table> <p>Buena adherencia:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>14</td><td>52</td><td>0,002</td></tr></table> <p>Abstinencia (%)</p> <p>Total muestra (AIT):</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>44</td><td>35</td><td>NS</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>49</td><td>39</td><td>NS</td></tr></table> <p>Buena adherencia:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>64</td><td>35</td><td>0,03</td></tr></table> <p>T.º hasta la recaída</p> <p>Buena adherencia: comienza a partir de la 4.ª semana en el grupo N y en la 1.ª en el grupo P.</p> <p>No adherentes: comienza en ambos grupos ya en la 1.ª semana.</p>	N	P	p	35	53	NS	N	P	p	26	53	0,02	N	P	p	14	52	0,002	N	P	p	44	35	NS	N	P	p	49	39	NS	N	P	p	64	35	0,03	<p>Frecuencia ingesta (%)</p> <p>Total muestra (AIT):</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>6,2±1,6</td><td>11±2,3</td><td>NS</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>5,4</td><td>13</td><td>0,03</td></tr></table> <p>Buena adherencia:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,83</td><td>11</td><td>0,01</td></tr></table> <p>Craving</p> <p>Total muestra:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,8±0,3</td><td>3,1±0,4</td><td>NS</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>2,4±0,4</td><td>3,4±0,5</td><td>NS</td></tr></table> <p>Grado de refuerzo positivo por el alcohol (menos, igual, más) (n.º)</p> <p>Total muestra:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>10, 11, 1</td><td>7, 17, 4</td><td>0,05</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>9, 7, 0</td><td>5, 13, 3</td><td>0,02</td></tr></table>	N	P	p	6,2±1,6	11±2,3	NS	N	P	p	5,4	13	0,03	N	P	p	2,83	11	0,01	N	P	p	2,8±0,3	3,1±0,4	NS	N	P	p	2,4±0,4	3,4±0,5	NS	N	P	p	10, 11, 1	7, 17, 4	0,05	N	P	p	9, 7, 0	5, 13, 3	0,02	<p>GGT (u/l) (media)</p> <p>Total muestra:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>45±7</td><td>66±15</td><td>0,03</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>44±8</td><td>69±6</td><td>0,01</td></tr></table> <p>ASAT (u/l) (media)</p> <p>Total muestra:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>27±2</td><td>34±4</td><td>0,006</td></tr></table> <p>Completan tratamiento:</p> <table><tr><td>N</td><td>P</td><td>p</td></tr><tr><td>26±2</td><td>35±5</td><td>0,005</td></tr></table>	N	P	p	45±7	66±15	0,03	N	P	p	44±8	69±6	0,01	N	P	p	27±2	34±4	0,006	N	P	p	26±2	35±5	0,005	<p>Completan tratamiento: P: 36; N: 35.</p> <p>Toman la medicación > 90% de los días: N=28; P: 23.</p> <p>De los 36 del GP, 12 se retiran por problemas médicos: — 10 excesiva ingesta alcohólica; — 1 efectos adversos; — 1 necesidad de narcóticos.</p> <p>De los 35 del GN, 3 se retiran por deterioro clínico: — 1 excesiva ingesta alcohólica; — 2 náuseas graves.</p>	<p>Definen buena adherencia como la toma de la medicación al menos el 90% de los días.</p> <p>Naltrexona: Reduce — el n.º de sujetos con recaída; — el n.º de días de ingesta alcohólica.</p> <p>Mejora los datos de laboratorio.</p> <p>No evita que consuman alcohol pero sí reduce la euforia tras la ingesta. No reduce el craving.</p> <p>No observan diferencias significativas respecto a los trastornos psicológicos.</p> <p>Los efectos son significativos especialmente en los sujetos con alta adherencia. En los poco adherentes no hay mejora en el resultado.</p> <p>Observan una correlación negativa entre la adherencia al tratamiento con naltrexona y el % de días de ingesta.</p> <p>Recomiendan que se asocie a programas de psicoterapia que favorezcan la adherencia.</p>
N	P	p																																																																																																									
35	53	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
26	53	0,02																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
14	52	0,002																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
44	35	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
49	39	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
64	35	0,03																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
6,2±1,6	11±2,3	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
5,4	13	0,03																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
2,83	11	0,01																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
2,8±0,3	3,1±0,4	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
2,4±0,4	3,4±0,5	NS																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
10, 11, 1	7, 17, 4	0,05																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
9, 7, 0	5, 13, 3	0,02																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
45±7	66±15	0,03																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
44±8	69±6	0,01																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
27±2	34±4	0,006																																																																																																									
N	P	p																																																																																																									
26±2	35±5	0,005																																																																																																									

Tabla 3
Efectos adversos

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales			Neuropsiquiátricos			Otros		Graves	Comentarios		
Anton ⁴	N: 68 P: 63	Dolor abdominal: 1 N			Disfunción sexual: 1 P						Abandono por efectos adversos: 1 N; 1 P		
Croop ¹⁵	N: 500 C: 238	Náusea	N	C	Cefalea	N	C			— Recaídas precisando ingreso: N: 13; C: 8 — Hepatitis: N: 3 — 25% náuseas — Otras: ingreso por patología psiquiátrica o problemas médicos esperables: N: 32; C: 12	Pacientes con ≥ 1 efecto adverso: N: 188; C: 42		
		Vómitos	49	0	Sensación de mareo	33	4						
		Boca seca	13	0	Cansancio	22	1						
		Dispepsia	9	0	Nerviosismo	18	1						
		Faringitis	9	0	Insomnio	19	0						
		Hepatitis	4	5	Ansiedad	15	0						
		> ALAT	3	0	Somnolencia	10	2						
			3	0	Depresión	10	1						
					Ideas suicidas	7	4						
					Intento suicidio	9	2						
						6	1						
Chick ¹³	N: 85 P: 78	Náusea	N	P	p	Cefalea	N	P	p	Infección respiratoria	N	P	Excluidos los retirados antes de la descripción de efectos adversos.
		Vómitos	27	13	<0,05	Insomnio	37	40	NS	Tos	29	17	
		Diarrea	15	11	NS	Depresión	4	15	"	Artralgia	9	3	
		Anorexia	11	9	NS	Somnolencia	13	13	"	Dolor lumbar	8	12	
		Dolor	8	1	<0,05	Mareo	15	7	"	Dolor*	9	10	Abandonos por efectos adversos: N: 13; P: 11
		Dispepsia	11	9	NS	Ansiedad	10	11	"	* p<0,05	13	3	
			2	9	<0,05	Cansancio	12	7	"				
							10	9	"				
Guardia ²¹	N: 101 P: 101	(%)	N	P	p	Cefalea (%)	N	P	p				Abandonos por efectos adversos: N 2
		Dolor	9	1	<0,05	Mareo	7,5	1	<0,05				
		Náusea	6				5,4						

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales			Neuropsiquiátricos			Otros			Graves	Comentarios
Heinala ²³	N: 63 P: 58	Dolor abdominal	N 12	P 6	Cefalea	N 6	P 10	Polaquiuria	N 4	P 2		Total: N: 38; P: 26 NS entre grupos
		Náusea	7	2	Disfunción sexual	9	4	Otros	18	12		
		Boca seca	4	3	Cansancio	9	4					
Hersh ²⁴	N: 31 P: 33	N: 62%; P: 41,4; NS			N: 69%; P: 72,5%; NS						N: 2; P: 11 NS	Total: 256: N 152; P: 104 Retiradas por efectos adversos: 3 (1 N; 2 P)
Knox ²⁸	N: 31 P: 32	Náuseas y malestar: N: 61%; P: 50%			Cefaleas						3 N	Retiradas por efecto adverso: 3 N
Kranzler ³⁰	N: 61 P: 63	(%) Cualquier síntoma gastrointestinal	P 52	N 77*	(%) Cualquier síntoma	P 69	N 87					Cualquier síntoma (%): P 81 N 90 NS
		Boca seca	32	39	Aturdimiento	36	62*					Numerosas pérdidas a partir de la 3.ª semana y por efectos adversos en el grupo N
		Hiporexia	14	38*	Inestabilidad	13	26					
		Náusea	14	33*	Cefalea	46	46					
		Vómitos	5	20*	Debilidad	14	44*					
		Epigastralgia	13	29	Insomnio	40	44					
		Estreñimiento	16	26	Cansancio	52	59					
		Diarrea	21	34	Somnolencia	38	47					
		* p<0,05 (ajuste Bonferroni)			Confusión	8	26*					
					Visión borrosa	3	16*					
					Incoordinación	2	16*					
					* p<0,05 (ajuste Bonferroni)							
Krystal ³¹	N: 418 P: 209	(%) Náusea	N 8	P 4	(%) Cefalea	N 13	P 11	(%) Dolor	N 22	P 19		Diferencias entre los grupos no significativas
					Astenia	7	4	Cuadro gripal	18	17		
					Inestabilidad	7	5	Dolor lumbar	12	11		
					Somnolencia	5	2					
Landabaso ³³	N: 15 C: 15	2 deterioro hepático: 1 N; 1 C			3 muertes por suicidio: 1 N; 2 C						3 muertes	2 retirados por deterioro hepático: 1 N; 1 C 3 muertes suicidio: 1 N; 2 C

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros	Graves	Comentarios
Latt ³⁴	N: 56 P: 51	N: 2 náuseas; 1 diarrea; 1 deterioro de la función hepática (hepatitis C previa).	N P p Cefaleas (%) 14,5 32 0,03		GI: 4 N	Retiradas: 4 N por efectos adversos.
Mason ³⁸	P: 7 Nalmef: 14 GI: 7; GII: 7	P Nalmefene Náusea 0 5	P Nalmefene Sensación mareo 1 2 Cefalea 6 Insomnio 5	P Nalmefene Rash 0 1		4 retiradas del estudio (1 P, 2 GI, 1 GII) por efectos adversos
Mason ³⁹	Nalmef: 70 P: 35	P Nalmef p Náusea — 13% p=0,03	P Nalmefene Cefalea 20 17% Insomnio 6 14% Cansancio 6 10%			Abandonos por efectos adversos: 3 nalmefene (80 mg)
Morris ⁴²	N: 55 P: 56	N P Náusea 19 10	N P Mareo 8 6 Inestabilidad 6 0 Cefalea 17 16 Cansancio 15 8 Ansiedad 11 11 Insomnio 7 6 Pesadilla/alucinación 7 0			Abandonos: N: 8 — Ingreso para detoxificación — Txs faciales tras reyerta — Esofagitis por reflujo — Dolor torácico atípico — Intento autolisis — Hipopotasemia P: 6 — Ingreso detoxificación: 3 — Sobredosis warfarina — Ansiedad — Reacción pérdida
O'Malley ⁴³	N: 52 P: 52	(%) N P Náusea 33 14 Pérdida de peso 25 8	(%) N P Sensación de mareo 35 16			Abandonos: N: 5; P: 1

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales			Neuropsiquiátricos			Otros			Graves	Comentarios		
Oslin ⁴⁷	N: 21 P: 23	Náusea	N 3	P 4	Cefalea	N 6	P 6	Artralgia	N 5	P 5		Diferencias entre grupos no significativas Abandono: 1 P		
		Vómitos	1	0	Cansancio	6	6							
					Ansiedad	7	9							
					Trastornos del sueño	8	8							
Rubio ⁵⁶	N: 77 A: 80	(%) Náuseas:	N 25	A 4	p <0,01	(%) Sensación de mareo	N 32	A 2	p <0,01	(%) Congestión nasal	N 23	A 1	p <0,01	Abandonos: N: 2; A: 0
		Dolor abdominal	23	4	<0,01									
		Molestias gástricas	4	4										
		Diarrea	1	4										
Volpicelli ⁶⁵	N: 35 P: 35	N: 2 náuseas									2 N náuseas	Abandonos: 2 N náuseas		
Volpicelli ⁶⁶	N: 54 P: 45	(n.º) Náusea	N 7	P 2		(n.º) Cefalea	N 11	P 5						
		Vómito	0	1		Mayor libido	8	7						
						Agitación/ansiedad	9	8						
Volpicelli ⁶⁷	N: 35 P: 36	N: 2 náuseas graves			(%) Aumento de libido			N 35	P 18	p 0,06	Náuseas	N: 2 abandonos por náuseas graves		

Anexo II. Acamprosato

Tabla 1
Diseño del estudio

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
Besson ⁹ , 1998. Suiza Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, paralelo, doble-ciego, placebo-controlado. Método de aleatorización: Aleatorización equilibrada entre placebo y acamprosato, y ambos grupos de tratamiento estratificados por la ingesta voluntaria de disulfiram. Ámbito: Clínicas psiquiátricas. Duración tratamiento activo: 12 meses. T.º seguimiento: 12 meses.	<i>Inclusión:</i> 18-65 años, dependencia DSM-III, historial dependencia al menos 12 meses, GGT 2 veces límite superior valor referencia, MVC > 95 fl, mínimo 5 días abstinencia tras tratamiento SAA, consentimiento informado. <i>Exclusión:</i> Mujeres embarazadas o premenopáusicas que no practican contracepción, enfermedades psiquiátricas que necesiten tratamiento farmacológico, enfermedades sistémicas (diabetes inadecuadamente controlada, fallo cardíaco, tuberculosis activa y cáncer), epilepsia no relacionada con alcoholismo, fallo renal (creatinina > 120 µM/l), hipoglucemia, pacientes sin residencia fija, pacientes hospitalizados y residentes en instituciones postratamiento.	<i>Intervención:</i> GI=≥ 60 Kg; 6 comprimidos de 0,333 mg de acamprosato/día (2+2+2=1.998 mg/día); < 60 Kg: 4 comprimidos de 0,333 mg de acamprosato/día (2+1+1=1,3 g/día). GC=igual para placebo. N=110 GI=55 GC=55 10 sujetos dosis baja acamprosato <i>Cointervención:</i> Thioridazina (30 mg/día ansiolítico): GI=18; GC=15. Dibencepina (antidepresivo): GI=7; GC=6. Disulfiram: GI=24; GC=22. Tratamiento de apoyo: sesiones cortas (15-20 minutos) de apoyo y evaluación psicosocial aproximadamente 2 veces al mes.	Edad (años) Sexo (n.º hombres) Peso (Kg) GGT (media) VCM (fl) (media) Craving (VAS) (media) Patrón de bebida crónico MAST (media) Dependencia psicológica Dependencia fisiológica Adaptación psicosocial buena Escala Hamilton (ansiedad) Escala Hamilton (depresión) Uso previo antabuse Psicoterapia previa Asistencia previa Alcohólicos Anónimos Desintoxicación previa Duración media enfermedad (años) Resultados positivos de tratamiento previo Conocimiento de enfermedad Historia familiar	GI GC 42,7 42 73,2 71,5 3,34 4,17 1,02 1,02 37,4 42,4 41 46 32,7 30,5 39 43 42 42 9 8 28,36 28,95 41,95 42,36 30 26 37 18 13 11 35 32 15,95 13,96 23 24 52 54 29 30	Dependencia física y psicológica. Abstinencia: Abstinencia continua. CAD. Craving: Escala visual analógica de 100 mm (0 mm: ningún deseo-100 mm: deseo incontrolable). Cumplimiento: Recuento de comprimidos devueltos. Marcadores biológicos: GGT, VCM.	
Chick ¹² , 2000. Reino Unido Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, placebo-controlado.	<i>Inclusión:</i> 18-65 años, peso > 60 Kg (más tarde modificado a 50 Kg), dependencia DSM-III, historial al menos 12 meses, retirada de alcohol durante las 5	<i>Intervención:</i> GI=Acamprosato: 1.998 mg (dos comprimidos de 333 mg cada uno tres veces al día). GC=lo mismo.	Edad (años) Género (% varones) Estado civil (% solteros) Estado laboral (% desempleados)	GI GC 42,8 43,8 87 80 43 45 51 46	Abstinencia: Tarjeta diaria disponible que no informe de bebida y niveles de alcohol en orina y/o aliento negativos. CAD. Abstinencia continua.	

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado																																				
<p>Método de aleatorización: Por bloques (de ocho).</p> <p>Ámbito: 20 clínicas del Reino Unido.</p> <p>Duración tratamiento activo: 6 meses.</p> <p>T.º seguimiento: 1 mes.</p>	<p>semanas precedentes, abstinencia al menos 5 días antes participación estudio, consentimiento informado.</p> <p>Exclusión: Pacientes que reciben disulfiram o carbamida cálcica, fármacos inductores de enzimas hepáticas a excepción de anticonceptivos orales, o tranquilizantes de forma regular. Abuso de drogas 12 meses previos, trastorno médico o psiquiátrico grave, embarazadas o a riesgo de estarlo.</p>	<p>N=581 GI=289 GC=292</p> <p>Cointervención: Terapia de grupo cognitivo-conductual (CBT): 13 centros. Grupos de apoyo a pacientes externos: 9 centros. Grupos educacionales: 8 centros. Terapia matrimonial: 5 centros. Entrenamiento en habilidades sociales: 5 centros. Alcohólicos Anónimos: 14 centros.</p>	<p>Patrón de bebida: «episódico» = 1/3 de cada grupo.</p> <p>Evaluación de severidad: SADQ: Puntuación de 30: dependencia severa (intervalo 0-60): puntuación media (GI=34, GC=33).</p> <p>CAGE: Puntuación de 2: probable problema con alcohol (intervalo 0-4): puntuación de 4 en 76% (GI) y 74% (GC).</p> <p>MAST: Puntuación de 5: «alcohólico» (intervalo 0-52): puntuación media 38 (GI), 37 (GC) (incluyendo puntuación de ítems con componente antisocial (implicación en peleas, ser arrestado, problemas con la policía, conducir bebido)</p> <p>Marcadores biológicos: VCM sanguíneo (GI=98,3, GC=98,2 fl). GGT sérica (GI=122 U/l, GC=108 U/l, NS).</p> <p>Craving: Media en condiciones basales (GI=24 mm, GC=22 mm, NS).</p>	<p>Craving: Escala analógica visual de 100 mm [ningún deseo por el alcohol (0 mm) hasta deseo incontrolable por el alcohol (100 mm)].</p> <p>Cumplimiento: Recuento de comprimidos devueltos.</p> <p>Marcadores biológicos: VCM, GGT, AST concentración urinaria de etanol.</p>																																				
<p>Geerlings¹⁹, 1997. Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo</p> <p>Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, placebo-controlado, doble-ciego.</p> <p>Método de aleatorización: Por bloques (4+4).</p> <p>Ámbito: Ambulatorio.</p> <p>Duración tratamiento activo: 6 meses.</p>	<p>Inclusión: 18-65 años, dependencia DSM-III, consentimiento para recibir tratamiento SAA, abstinencia al menos 5 días antes de medicación.</p> <p>Exclusión: Posibilidad de embarazo, patología somática grave (diabetes mellitus descompensada, hipertensión, fallo cardíaco, sepsis, tuberculosis activa, o malignidades), función renal alterada (crea-</p>	<p>Intervención: GI=Acamprosato: 6 comprimidos (1.998 mg) al día administrados en tres dosis (2-2-2) para sujetos de más de 60 Kg de peso, y 4 comprimidos (1.332 mg) administrados en tres dosis (2-1-1) para sujetos de menos de 60 Kg. GC=igual.</p> <p>N=262 GI=128 (49%) GC=134 (51%)</p>	<table><thead><tr><th></th><th>GI</th><th>GC</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Características sociodemográficas (n=128) (n=134)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Edad media (años)</td><td>40,3±9,2</td><td>41,7±8,1</td><td>NS</td></tr><tr><td>Sexo (% hombres)</td><td>76</td><td>76</td><td>NS</td></tr><tr><td>Adicción</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Duración media problemas con alcohol (años)</td><td>12,2±9,2</td><td>10,2±6,6</td><td>NS</td></tr><tr><td>Tipo de uso (% continuo)</td><td>58</td><td>64</td><td>NS</td></tr><tr><td>Consumo diario (% > 10 bebidas/día)</td><td>77</td><td>70</td><td>NS</td></tr><tr><td>Frecuencia (% diariamente)</td><td>63</td><td>68</td><td>NS</td></tr></tbody></table>		GI	GC	P	Características sociodemográficas (n=128) (n=134)				Edad media (años)	40,3±9,2	41,7±8,1	NS	Sexo (% hombres)	76	76	NS	Adicción				Duración media problemas con alcohol (años)	12,2±9,2	10,2±6,6	NS	Tipo de uso (% continuo)	58	64	NS	Consumo diario (% > 10 bebidas/día)	77	70	NS	Frecuencia (% diariamente)	63	68	NS	<p>Abstinencia (definida como abstinencia completa entre dos visitas consecutivas): CAD. Abstinencia continua.</p> <p>Recaída: Tiempo hasta la primera recaída (ingesta de cualquier cantidad de alcohol en cualquier momento entre dos visitas en el estudio).</p> <p>Cumplimiento: Recuento de comprimidos devueltos.</p>
	GI	GC	P																																					
Características sociodemográficas (n=128) (n=134)																																								
Edad media (años)	40,3±9,2	41,7±8,1	NS																																					
Sexo (% hombres)	76	76	NS																																					
Adicción																																								
Duración media problemas con alcohol (años)	12,2±9,2	10,2±6,6	NS																																					
Tipo de uso (% continuo)	58	64	NS																																					
Consumo diario (% > 10 bebidas/día)	77	70	NS																																					
Frecuencia (% diariamente)	63	68	NS																																					

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales				Medidas de resultado
T.º seguimiento: 6 meses.	tinina sérica > 124 micro- moles/l) hipercalcemia, o utilización de uno o más de los siguientes medi- camentos al comienzo del estudio o justo antes: an- tidepresivos, neurolépti- cos, benzodiazepinas, bar- bitúricos, meprobamato, fármacos anti-epilépticos, disulfiram, clormetiazol, o fármacos que provoquen inducción enzimática de gamma GT, como clonidi- na.		Dependencia psicológica (%)	GI 59	GC 62	P NS	Marcadores biológicos: VCM, GGT, ASAT, ALAT, CDT.
			Dependencia física (%)	54	52	NS	
			Ajuste psicosocial (%)				
			Bueno	21	17	NS	
			Preocupado	39	41	NS	
			Seramente preocupado	29	30	NS	
			Extremadamente preocupado	11	12	NS	
			N.º curas previas	2,3±3,8	2,6±4,6	NS	
			Período más largo libre de alcohol tras curas previas (días)	100±122	161±229	0,041	
			Período curas antes estudio (días)	21,3±20,1	17,2±17,5	NS	
Gual ²⁰ , 2001. España	Inclusión: 18-65 años, de- pendencia DSM-III-R, de- pendencia al menos 1 año, consentimiento para emprender programa abs- tinencia y haber consumi- do alcohol en 7 días pre- vios.	Intervención: GI=Acamprosato; 2 com- primidos de 333 mg 3 ve- ces/día. GC=igual para placebo.	Edad (años)	GI 41,4±9	GC 40,7±9,5	P 0,77	Abstinencia: Abstinencia continua. CAD. SRD (duración recuperación esta- ble): n.º días abstinencia entre úl- tima recaída y fin estudio. Craving: Escala de autopuntua- ción de 4 puntos (1: indiferencia al alcohol - 4: deseo incontrolado por alcohol). Cumplimiento: Comprimidos/día. Marcadores biológicos: GGT, CDT.
Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, para- lelo.			% hombres	80	79	0,79	
Método de aleatorización: No consta.			Cantidad alcohol (bebidas/día)* (%)			0,76	
Ámbito: Ambulatorio.			<5	4	3		
Duración tratamiento activo: 6 meses.			>10	64	69		
T.º seguimiento: No segui- miento.			Frecuencia alcohol consumido (%)			0,71	
			2 veces/semana	2	2		
			Diariamente	82	86		
			Tipo de consumo (%)			0,24	
			Episódico	16	11		
			Continuo	84	89		
			Prescripción disulfiram (% Sí)	26	30	0,52	
			Puntuación MAST	28±8	27,4±9	0,38	
			Duración dependencia (años)	12,64±8	13±7,59	0,78	
			* Bebida: 10-12 gr alcohol puro.				

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado																														
		ción ansiolítica no más de 15 días y triazolam o temacepam como hipnóticos (para trastornos del sueño).																																
Ladewig ³² , 1993. Suiza Diseño: EC, placebo-controlado, doble-ciego, aleatorizado. Método de aleatorización: No consta. Ámbito: Ambulatorio. Duración tratamiento activo: 6 meses. T.º seguimiento: 6 meses.	Inclusión: Dependencia DSM-III-R, abstinencia previa de 5 días.	Intervención: GI=Acamprosato: 1.998 mg si ≥ 60 Kg, 1.332 mg si < 60 Kg. GC=placebo. N=61 GI=29 GC=32 Cointervención: No consta.	No consta.	Abstinencia: CAD. Abstinencia continua.																														
Lhuintre ³⁵ , 1990. Francia Diseño: EC multicéntrico, placebo-controlado, doble-ciego, aleatorizado. Método de aleatorización: No consta. Ámbito: Ambulatorio. Duración tratamiento activo: 3 meses. T.º seguimiento: No consta.	Inclusión: 18-65 años, al menos 1 signo dependencia, GGT ≥ 2 valor normal (25-60 I.U/l) o VCM > 98 fl, consentimiento informado. Exclusión: Mujeres embarazadas o edad fértil sin método anticonceptivo adecuado, encefalopatía, epilepsia tratada, cirrosis hepática con ascitis o ictericia, colelitiasis, fallo cardíaco congestivo, fallo renal con concentración sérica creatinina > 360	Intervención: GI=Acamprosato (comprimidos de 333 mg), dosis de 4 comprimidos/día (2 por la mañana, 1 por la tarde y 1 por la noche). GC=idéntico a GI pero placebo. N=569 GI=279 GC=290 Cointervención: Tratamientos permitidos; meprobamato, hipnóticos no-bar-	<table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Edad (años)</td><td>42,58±9,45</td><td>42,42±9,55</td></tr><tr><td>Sexo (H/M)</td><td>228/51</td><td>238/52</td></tr><tr><td>Ratio H/M</td><td>4,48</td><td>4,58</td></tr><tr><td>Peso (Kg)</td><td>67,68±11,78</td><td>67,33±12,03</td></tr><tr><td>Casados</td><td>176</td><td>191</td></tr><tr><td>Activos/sin trabajo</td><td>178/67</td><td>175/78</td></tr><tr><td>Apoyo psicológico</td><td>132</td><td>139</td></tr><tr><td>Asociación bebedores</td><td>64</td><td>54</td></tr><tr><td>Ingesta alcohol (g/día)</td><td>198±119</td><td>191±111,4</td></tr></table> No hay diferencias entre los grupos.		GI	GC	Edad (años)	42,58±9,45	42,42±9,55	Sexo (H/M)	228/51	238/52	Ratio H/M	4,48	4,58	Peso (Kg)	67,68±11,78	67,33±12,03	Casados	176	191	Activos/sin trabajo	178/67	175/78	Apoyo psicológico	132	139	Asociación bebedores	64	54	Ingesta alcohol (g/día)	198±119	191±111,4	Escala de Covi (puntuación de ansiedad). Autoevaluación de apetencia por alcohol (VAS): Cumplimiento: Recuento de comprimidos devueltos. Marcadores biológicos: GGT, ASAT, VCM, Alcohol en sangre.
	GI	GC																																
Edad (años)	42,58±9,45	42,42±9,55																																
Sexo (H/M)	228/51	238/52																																
Ratio H/M	4,48	4,58																																
Peso (Kg)	67,68±11,78	67,33±12,03																																
Casados	176	191																																
Activos/sin trabajo	178/67	175/78																																
Apoyo psicológico	132	139																																
Asociación bebedores	64	54																																
Ingesta alcohol (g/día)	198±119	191±111,4																																

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado	
	µmol/l, anemia perniciosa, incremento GGT o VCM, enfermedad orgánica o psiquiátrica grave tratamientos que incrementan niveles GGT, terapia con BZD 6 meses previos, desintoxicación con apomorfina, disulfiram, sulfato de magnesio, antidepresivos, y neurolépticos excepto a baja dosis como hipnóticos, clonidina, residentes en centros de tratamiento alcohólico, o incapaces de participar en el estudio.	bitúricos y no-BZD, BZD si el tratamiento comenzó al menos 6 meses antes de la inclusión, anticonceptivos orales (sin cambios), cualquier otro tratamiento necesario para enfermedades asociadas llevado a cabo previamente. Psicoterapia.					
Paille ⁴⁹ , 1995. Francia Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado. Método de aleatorización: Lista predeterminada. Ámbito: Ambulatorio (pacientes de centros especialistas en alcohol). Duración tratamiento activo: 12 meses. T.º seguimiento: 6 meses (simple ciego, sólo placebo).	<i>Inclusión:</i> 18-65 años, dependencia DSM-III-R, desintoxicación y abstinencia, paciente ambulatorio de centro especializado para alcoholismo, consentimiento informado. <i>Exclusión:</i> Enfermedad psiquiátrica u orgánica grave, fallo renal o hipercalcemia, embarazo, maternidad, medicación concomitante no permitida, intento de desintoxicación en tres ocasiones en últimos dos años y no tener dirección fija.	<i>Intervención:</i> GC=placebo. GI=acamprosato 1,3 g/día. GII=acamprosato 2,0 g/día. N=538 GC=177 GI=188 GII=173 <i>Cointervención:</i> Psicoterapia de apoyo. Medicación concomitante: bajo circunstancias especiales: Maprotilina (75-150 mg/día). Lorazepam (dosis máx. 7,5 mg/día). Permitida terapia sintomática comenzada 3 meses previos al estudio.	Edad (años) Sexo Hombres Mujeres Condiciones vida con familia Estado laboral empleado Consumo alcohol (g/día) Duración consumo (años) Más de una desintoxicación Duración media abstinencia (días) Desintoxicación hospitalaria	GI 43,7±8,6 146 42 145 138 189±161 9,8±7,7 89 17,6±8,4 147	GII 43,3±8,3 137 36 133 114 180±89,5 10,1±7,1 86 18,7±8,4 138	GC 42,5±8,9 147 30 131 115 192±108 8,5±6,5 92 17,2±8,1 136	<i>Abstinencia:</i> CAD. Abstinencia continua. <i>Recaída:</i> Tiempo hasta la primera recaída. <i>Craving:</i> Se categoriza en 3 niveles: nada, controlable, incontrolable. <i>Cumplimiento:</i> Recuento de comprimidos devueltos. <i>Marcadores biológicos:</i> GGT, ALAT, ASAT, MVC, Alcohol en sangre.

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
<p>Pelc⁵⁰, 1997. Bélgica, Francia</p> <p>Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, paralelo placebo-controlado.</p> <p>Método de aleatorización: No consta.</p> <p>Ámbito: Ambulatorio.</p> <p>Duración tratamiento activo: 3 meses.</p> <p>T.º seguimiento: No seguimiento.</p>	<p>Inclusión: 18-65 años, dependencia DSM-III-R, peso ≥ 60 Kg, historial bebida al menos 12 meses, desintoxicación hospitalaria 14 días.</p> <p>Exclusión: Mujeres embarazadas o premenopáusicas que no practiquen contracepción, enfermedad psiquiátrica o somática asociada, hipercalcemias, tratamiento previo con acamprosato.</p>	<p>Intervención: GC=placebo (2 comprimidos por la mañana, a mediodía y por la noche). GI=Acamprosato 1.332 mg/día (2 comprimidos de 333 mg de acamprosato por la mañana, un comprimido de acamprosato y otro de placebo a medio día y un comprimido de placebo por la noche). GII=Acamprosato 1.998 mg/día (2 comprimidos de acamprosato por la mañana, a medio día y por la noche).</p> <p>N=188 GC=62 GI=63 GII=63</p> <p>Cointervención: Todos recibieron consejo de apoyo y apoyo social cuando fue necesario, no se usó ningún método psicoterapéutico específico.</p>	No consta.			<p>Escala de depresión de Hamilton (1960). Escala de ansiedad de Hamilton (1959). Escala de impresión clínica global (CGI). Dependencia psicológica: escala categórica de 4 pasos.</p> <p>Abstinencia: CAD. Abstinencia continua.</p> <p>Recaída: Tiempo hasta 1.ª recaída.</p> <p>Cumplimiento: Recuento de comprimidos devueltos y asistencia del paciente para la evaluación.</p> <p>Marcadores biológicos: GGT, ALAT, ASAT, VCM.</p>
<p>Poldrugo⁵⁴, 1997. Italia</p> <p>Diseño: EC multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, placebo-controlado, con dos grupos paralelos.</p> <p>Método de aleatorización: Aleatorización individual de los sujetos.</p>	<p>Inclusión: Dependencia DSM-III, 18-65 años, GGT 2 veces el límite superior normal y VCM $> 95 \mu^3$, mínimo 5 días abstinencia, consentimiento informado.</p> <p>Exclusión: Mujeres embarazadas o que estén dan-</p>	<p>Intervención: Tratamiento de desintoxicación previa en unidades de tratamiento de alcoholismo.</p> <p>Tratamiento: GI=≥ 60 Kg; Acamprosato: 1.998 mg/día (comprimidos de 333 mg: 2 por la ma-</p>	<p>Edad (años)</p> <p>Sexo (% hombres)</p> <p>Historia familiar de alcoholismo (sí) (%)</p> <p>Patrón bebida (crónico) (%)</p> <p>Cantidad bebida/día (%)</p> <p>< 5 bebidas</p> <p>> 10 bebidas</p>	<p>GI</p> <p>43\pm10</p> <p>68,85</p> <p>50,8</p> <p>97,5</p> <p>4,9</p> <p>77,0</p>	<p>GC</p> <p>45\pm9</p> <p>76,61</p> <p>50,8</p> <p>98,4</p> <p>5,6</p> <p>73,4</p>	<p>Abstinencia: CAD. Abstinencia mes 6 y 12.</p> <p>Recaída: Tiempo hasta 1.ª recaída.</p> <p>Craving: Escala visual analógica. Escala de depresión y ansiedad de Hamilton.</p>

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales		Medidas de resultado																										
<p>Ámbito: Programa de rehabilitación alcohólica ambulatorio basado en comunidad.</p> <p>Duración tratamiento activo: 6 meses.</p> <p>T.º seguimiento: 6 meses.</p>	<p>do el pecho, patología psiquiátrica o somática asociada, falta de cooperación durante tratamiento SAA, residencia no fijada y ausencia de parientes o amigos que pudieran aportar información en el progreso del paciente.</p>	<p>ñana, 2 por la tarde, 2 por la noche); < 60 Kg: Acamprosato: 1.332 mg/día (comprimidos de 333 mg: 2 por la mañana, 2 por la tarde, 2 por la noche). GC=igual para placebo.</p> <p>N=246 GI=122 GC=124</p> <p>Cointervención: Programa de rehabilitación alcohólica.</p>	<table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Frecuencia bebida/semana (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>< 3 días</td><td>0,8</td><td>1,6</td></tr><tr><td>7 días</td><td>86,1</td><td>85,5</td></tr><tr><td>Uso psicoterapia (sí) (%)</td><td>26,2</td><td>31,5</td></tr><tr><td>MAST total</td><td>26,2±10,28</td><td>28,0±10,57</td></tr><tr><td>Escala depresión Hamilton (total)</td><td>23,33±3,55</td><td>23,35±3,03</td></tr><tr><td>Escala ansiedad Hamilton (total)</td><td>3,60±5,56</td><td>3,99±5,80</td></tr><tr><td colspan="3">NS en ningún caso.</td></tr></table>		GI	GC	Frecuencia bebida/semana (%)			< 3 días	0,8	1,6	7 días	86,1	85,5	Uso psicoterapia (sí) (%)	26,2	31,5	MAST total	26,2±10,28	28,0±10,57	Escala depresión Hamilton (total)	23,33±3,55	23,35±3,03	Escala ansiedad Hamilton (total)	3,60±5,56	3,99±5,80	NS en ningún caso.			<p>Cumplimiento.</p> <p>Marcadores biológicos: GGT, AST, ALT, VCM.</p>
	GI	GC																													
Frecuencia bebida/semana (%)																															
< 3 días	0,8	1,6																													
7 días	86,1	85,5																													
Uso psicoterapia (sí) (%)	26,2	31,5																													
MAST total	26,2±10,28	28,0±10,57																													
Escala depresión Hamilton (total)	23,33±3,55	23,35±3,03																													
Escala ansiedad Hamilton (total)	3,60±5,56	3,99±5,80																													
NS en ningún caso.																															
<p>Roussaux⁵⁵, 1996. Bélgica</p> <p>Diseño: EC aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado.</p> <p>Ámbito: Hospitalario.</p> <p>Duración tratamiento activo: 3 meses.</p>	<p>Inclusión: Dependencia DSM-III, abstinencia previa 14 días.</p>	<p>Intervención: GI=Acamprosato (dosis máxima 1.998 mg/día). GC=placebo.</p> <p>N=127 GI=63 GC=64</p> <p>Cointervención: Consejo individual, en grupo o familiar.</p>	<table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Edad (años)</td><td>42,7</td><td>41,7</td></tr><tr><td>% hombres</td><td>78</td><td>63</td></tr></table>		GI	GC	Edad (años)	42,7	41,7	% hombres	78	63	<p>Abstinencia: Abstinencia continua.</p> <p>Recaída: Sujetos que vuelven a beber.</p> <p>Craving: Escala visual analógica de 4 puntos.</p> <p>Cumplimiento: Recuento de comprimidos sobrantes.</p> <p>Marcadores biológicos: GGT, VCM.</p>																		
	GI	GC																													
Edad (años)	42,7	41,7																													
% hombres	78	63																													
<p>Sass⁵⁷, 1996. Alemania</p> <p>Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado.</p> <p>Método de aleatorización: Sobre cerrado [por bloques de 8 (4 por medicación de estudio)].</p>	<p>Inclusión: Dependencia DSM-III-R, alcohólico-dependiente de acuerdo test alcoholismo de Munich, abstinencia completa entre 14-28 días, ningún síntoma SAA antes admisión estudio (período desintoxicación).</p>	<p>Intervención: GI=1.998 mg/día (2 comprimidos de 333 mg 3 veces al día) si ≥ 60 Kg; 1.332 mg/día (4 comprimidos de 333 mg, 2 por la mañana, 1 a mediodía y 1 por la noche) si < 60 Kg. GC=igual para placebo.</p>	<table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Edad media</td><td>41,9±8,4</td><td>40,5±8,6</td></tr><tr><td>Peso (Kg)</td><td>72,3±12</td><td>73,9±13</td></tr><tr><td>Sexo (% hombres)</td><td>75</td><td>80</td></tr><tr><td>Estado civil (% casados)</td><td>43</td><td>50</td></tr><tr><td>% viven solos</td><td>42</td><td>34</td></tr><tr><td>Estado laboral (% desempleados)</td><td>26</td><td>27</td></tr><tr><td colspan="3">NS</td></tr></table>		GI	GC	Edad media	41,9±8,4	40,5±8,6	Peso (Kg)	72,3±12	73,9±13	Sexo (% hombres)	75	80	Estado civil (% casados)	43	50	% viven solos	42	34	Estado laboral (% desempleados)	26	27	NS			<p>Abstinencia: Abstinencia continua. CAD.</p> <p>Recaída: Tiempo hasta 1.ª bebida.</p> <p>Craving: Escala visual analógica 200 mm.</p>			
	GI	GC																													
Edad media	41,9±8,4	40,5±8,6																													
Peso (Kg)	72,3±12	73,9±13																													
Sexo (% hombres)	75	80																													
Estado civil (% casados)	43	50																													
% viven solos	42	34																													
Estado laboral (% desempleados)	26	27																													
NS																															

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales	Medidas de resultado																																	
Ámbito: Clínicas psiquiátri- cas ambulatorias. Duración tratamiento activo: 12 meses. T.º seguimiento: 12 meses.	Exclusión: Deficiencia mental o psiquiátrica o enfermedad que requiera medicación psicotrópica o estancia en clínica psi- quiátrica, politoxicoma- nía, trastorno neurológico o físico grave (cirrosis he- pática, hiperparatiroidis- mo).	N=272 GI=136 GC=136 Cointervención: Psicoter- pia (terapia de apoyo indi- vidual o de grupo).		Cumplimiento: Análisis urinario niveles acam- prosato. Recuento de comprimidos de- vueltos. Marcadores biológicos: CDT, GGT, MVC.																																	
Tempesta ⁶⁴ , 2000. Italia Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado. Método de aleatorización: So- bres cerrados, por bloques de 8. Ámbito: Ambulatorio (18 centros). Duración tratamiento activo: 6 meses. T.º seguimiento: 3 meses.	Inclusión: 18-65 años, de- pendencia DSM-III-R, GGT al menos 2 veces límite superior basal y/o VCM ≥ 95 fl, consentimiento para recibir terapia para ser abstinente al menos 5 días antes comienzo estu- dio, historial dependencia al menos 12 meses. Exclusión: Embarazo, pro- blema psiquiátrico con tratamiento farmacológi- co o interfiera en evalua- ción, epilepsia no relacio- nada con alcoholismo, fal- lo renal o cardíaco, hiper- calcemia, hiperpara- tiroidismo, neoplasia, co- lelitiasis, pobre control de diabetes, anemia pernicio- sa, enfermedad hepáti- ca descompensada. Pa- cientes en centros de post-tratamiento sin resi- dencia fija y desconoci-	Intervención: GI=Acamprosato: 2 com- primidos de 333 mg 3 ve- ces/día (1.998 mg/día). GC=lo equivalente en pla- cebo. N=330 GI=164 GC=166 Cointervención: Consejo in- dividual de apoyo orienta- do a la conducta (1-2 se- siones/semana, 1 hora por sesión) y Alcohólicos Anó- nimos (2-3 veces/sema- na).	<table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Edad (años)</td><td>46±11</td><td>46±11</td></tr><tr><td>Historia de bebida (años)</td><td>11±10</td><td>10±8</td></tr><tr><td>Puntuación total MAST</td><td>22±10,59</td><td>23±11</td></tr><tr><td>GGT (IU/l)</td><td>206±206</td><td>216,4±261</td></tr><tr><td>VCM (fl)</td><td>100±4</td><td>100±3,7</td></tr><tr><td>Sexo (mujeres)</td><td>25</td><td>32</td></tr><tr><td>Consumo con conciencia (n)*</td><td>129</td><td>147</td></tr><tr><td>Tratamiento previo alcoholismo (n)*</td><td>11</td><td>22</td></tr><tr><td>Cantidad alcohol >10 bebidas/día (n)</td><td>90</td><td>85</td></tr><tr><td>Frecuencia alcohol (n) diaria</td><td>141</td><td>140</td></tr></table> MAST: Michigan Alcoholism Screening Test. * p<0,05.		GI	GC	Edad (años)	46±11	46±11	Historia de bebida (años)	11±10	10±8	Puntuación total MAST	22±10,59	23±11	GGT (IU/l)	206±206	216,4±261	VCM (fl)	100±4	100±3,7	Sexo (mujeres)	25	32	Consumo con conciencia (n)*	129	147	Tratamiento previo alcoholismo (n)*	11	22	Cantidad alcohol >10 bebidas/día (n)	90	85	Frecuencia alcohol (n) diaria	141	140	Abstinencia: CAD. Abstinencia continua. Recaída (cualquier consumo de alcohol): Tiempo hasta primera recaída. Craving: Escala visual analógica de 10 cm. Cumplimiento: Recuento de com- primidos devueltos.
	GI	GC																																			
Edad (años)	46±11	46±11																																			
Historia de bebida (años)	11±10	10±8																																			
Puntuación total MAST	22±10,59	23±11																																			
GGT (IU/l)	206±206	216,4±261																																			
VCM (fl)	100±4	100±3,7																																			
Sexo (mujeres)	25	32																																			
Consumo con conciencia (n)*	129	147																																			
Tratamiento previo alcoholismo (n)*	11	22																																			
Cantidad alcohol >10 bebidas/día (n)	90	85																																			
Frecuencia alcohol (n) diaria	141	140																																			

Tabla 1 (Continuación)

Estudio	Criterios inclusión/ exclusión	Intervención/ Cointervención	Características basales			Medidas de resultado
	miento cónyuges o familiares para facilitar información en resultados post-desintoxicación.					
Whitworth ⁶⁹ , 1996. Austria Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado. Método de aleatorización: Lista generada por ordenador en bloques de 8, en sobre cerrado. Ámbito: Ambulatorio. Duración tratamiento activo: 12 meses. T.º seguimiento: 12 meses.	<p>Inclusión: Dependencia DSM-III al menos 12 meses, 18-65 años, abstinencia al menos 5 días antes estudio, GGT al menos dos veces límite superior intervalo normal o VCM ≥ 93 fl, o ambos, y consentimiento informado. Se usó el cuestionario CAGE y el test de investigación de alcoholismo de Michigan para evaluar la gravedad de los pacientes.</p> <p>Exclusión: Enfermedad grave coexistente (Diabetes Mellitus inadecuadamente controlada, hipertensión, fallo cardíaco, septicemia, tuberculosis activa, enfermedad neoplásica, fallo renal con concentración sérica de creatinina ≥ 120 μmol/l e hipercalcemia, epilepsia no relacionada con alcoholismo; y trastorno psiquiátrico que necesite tratamiento, mujeres embarazadas, y mujeres en edad fértil que no estuvieran usando método anticonceptivo.</p>	<p>Intervención: GC=número apropiado de comprimidos para su peso. GI=> 60 Kg: 1.998 mg acamprosato diariamente (en tres dosis de dos comprimidos cada una); ≤ 60 Kg: 1.332 mg acamprosato diariamente (2 comprimidos por la mañana, uno a mediodía, uno por la noche).</p> <p>N=448 GI=224 GC=224</p> <p>Cointervención: Medicación concomitante: Neurolépticos (thioridazina): GC=34 pacientes (61 prescripciones); GI=31 pacientes (52 prescripciones). Antidepresivos (dibenzepina): GC=20 pacientes (38 prescripciones); GI=16 pacientes (35 prescripciones). Benzodiacepinas, hipnóticos, ansiolíticos (23 pacientes)</p>	Edad (SD) (años) Sexo (H/M) Peso (SD) (Kg) IMC (SD) (Kg 7 m²) Patrón bebida crónico MAST (SD) VCM (día 0) GGT (día 0) Consumo alcohol diario (g) ≤ 59 ≥ 121	GI 41,9 (8,2) 168/56 74,7 (13,4) 24,7 (3,55) 187 32,4 (8,87) 1,00 (0,06) 2,7 (4,6) 14 141	GC 42,0 (8,8) 185/39 75,9 (13,1) 25,1 (3,65) 183 32,7 (8,63) 1,00 (0,07) 3,1 (5,3) 13 140	<p>Abstinencia: Abstinencia continua. CAD.</p> <p>Recaída: Tiempo hasta 1.ª recaída (días).</p> <p>Marcadores biológicos: Cantidad de eritocitos, serie blanca y plaquetas, VCM, concentración de hemoglobina y protrombina, concentración sérica de sodio, potasio, cloruro cálcico, fosfato, urea, creatinina, ácido úrico, glucosa en sangre, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, colesterol, triglicéridos, GGT, y albúmina.</p>

Tabla 2
Resultados

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																				
Besson ⁹ , 1998	<p><i>Abstinencia continua (n)</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>14</td><td>3</td><td>0,048</td></tr></table> <p>CAD (<i>días</i>)</p> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>137±147</td><td>75±108</td><td>0,013</td></tr></table> <p>CAD (<i>por subgrupos</i>)</p> <p>Disulfiram:</p> <table><tr><td>GI (n=24); 185±151</td></tr><tr><td>GC (n=22); 112±107</td></tr></table> <p>No Disulfiram:</p> <table><tr><td>GI (n=31); 100±135</td></tr><tr><td>GC (n=33); 50±103</td></tr></table>	GI	GC	p	14	3	0,048	GI	GC	p	137±147	75±108	0,013	GI (n=24); 185±151	GC (n=22); 112±107	GI (n=31); 100±135	GC (n=33); 50±103	Craving, dependencia, escalas de Hamilton: no significativo.	GGT: GC mayor que GI. P<0,02.	<table><tr><td>Razón</td><td>GI (n)</td><td>GC (n)</td></tr><tr><td>Hospitalización</td><td>17</td><td>20</td></tr><tr><td>Efecto adverso</td><td>—</td><td>1</td></tr><tr><td>Enfermedad concurrente</td><td>7</td><td>1</td></tr><tr><td>Muerte</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Renuncia a continuar</td><td>7</td><td>4</td></tr><tr><td>Incumplimiento</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Medicación concurrente prohibida</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Otras violaciones del protocolo</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>9</td><td>8</td></tr><tr><td>Retirada (total)</td><td>36</td><td>36</td></tr><tr><td>Cumplimiento (total)</td><td>19</td><td>19</td></tr></table> <p>Solamente 18 pacientes (GI: 10; GC: 8) completaron los 2 años de observación: proporcionan datos estadísticos que no contribuyen a la interpretación.</p> <p><i>Adherencia:</i> No hay diferencias significativas entre los 2 grupos durante el tratamiento, excepto el último día, en que GC tomaron significativamente menos medicación que GI.</p>	Razón	GI (n)	GC (n)	Hospitalización	17	20	Efecto adverso	—	1	Enfermedad concurrente	7	1	Muerte	1	1	Renuncia a continuar	7	4	Incumplimiento	1	1	Medicación concurrente prohibida	—	—	Otras violaciones del protocolo	—	—	Pérdida seguimiento	9	8	Retirada (total)	36	36	Cumplimiento (total)	19	19	Se concluyó que acamprosato era una farmacoterapia útil y segura en el tratamiento a largo plazo del alcoholismo. La administración concomitante de disulfiram mejoró la eficacia del acamprosato.
GI	GC	p																																																							
14	3	0,048																																																							
GI	GC	p																																																							
137±147	75±108	0,013																																																							
GI (n=24); 185±151																																																									
GC (n=22); 112±107																																																									
GI (n=31); 100±135																																																									
GC (n=33); 50±103																																																									
Razón	GI (n)	GC (n)																																																							
Hospitalización	17	20																																																							
Efecto adverso	—	1																																																							
Enfermedad concurrente	7	1																																																							
Muerte	1	1																																																							
Renuncia a continuar	7	4																																																							
Incumplimiento	1	1																																																							
Medicación concurrente prohibida	—	—																																																							
Otras violaciones del protocolo	—	—																																																							
Pérdida seguimiento	9	8																																																							
Retirada (total)	36	36																																																							
Cumplimiento (total)	19	19																																																							
Chick ¹² , 2000	<p><i>Abstinencia continua (n)</i></p> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>35</td><td>32</td><td></td></tr></table> <p>CAD (<i>días</i>)</p> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>77</td><td>81</td><td>0,492</td></tr></table>	GI	GC	p	35	32		GI	GC	p	77	81	0,492	Craving: Mayor descenso en GI tras dos y cuatro semanas de tratamiento (p<0,001). Tendencia semana 1 (p=0,079) y 12 (p=0,069). Mayor descenso en GI un mes tras fase de medicación (p=0,022, n=486).	NS	<p><i>Adherencia:</i> GI=27%; GC=28%</p> <p><i>Cumplimiento/Pérdidas:</i> 203 pacientes completaron el estudio: GI=100; GC=103</p> <table><tr><td>Pérdidas:</td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Razón</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pérdida de seguimiento</td><td>3</td><td>73</td></tr><tr><td>Efectos adversos</td><td>40</td><td>26</td></tr></table>	Pérdidas:	GI	GC	Razón			Pérdida de seguimiento	3	73	Efectos adversos	40	26	No se encuentra evidencia del efecto del acamprosato sobre la bebida en los 6 meses tras la desintoxicación.																												
GI	GC	p																																																							
35	32																																																								
GI	GC	p																																																							
77	81	0,492																																																							
Pérdidas:	GI	GC																																																							
Razón																																																									
Pérdida de seguimiento	3	73																																																							
Efectos adversos	40	26																																																							

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas			Comentarios
				Razón	GI	GC	
				Condición empeorada	20	26	
				Medicación rechazada	32	23	
				Falta de cumplimiento	17	26	
Geerlings ¹⁹ , 1997	Abstinencia continua tratamiento (n) GI GC p 26 13 0,024 Abstinencia continua seguimiento (n) GI GC 14 7 CAD (días) GI GC p 61±70 43±58 0,025 Tiempo hasta 1.ª recaída (días) GI GC p 45 15 <0,05	No consta.	CDT: Significativamente menor día 60 (p=0,016) y día 90 (p=0,037) en GI.	Adherencia: GI=86%; GC=88% Pérdidas (n): Razón GI GC Efectos secundarios 7 4 Condición médica concomitante 2 1 Recaída por hospitalización 30 38 Ilocalizables tras retirada 18 20 Negativa a participar 15 19 Falta de cumplimiento 5 6 Comedicación incompatible 1 3 Otras infracciones del protocolo 0 1 Total retiradas 76 92 Total cumplimiento 52 42 Cumplimiento 6 meses seguimiento: 53 completaron 12 meses estudio: GI=30; GC=23		Puede ser atribuido un claro efecto positivo al uso de acamprosato en la prevención de recaídas. Limitaciones: Elevado índice de retirada.	
Gual ²⁰ , 2001	Abstinencia continua (n) GI GC p 49 38 0,068 CAD (días) GI GC p 93±75 74±75 0,006 SRD (días) GI GC p 64±81 48±75 0,021	Craving: % pacientes sin craving: GI=26; CG=16; P=0,52 Duración total sin craving (días): GI=89±74; GC=80±73; P=0,07 Éxito evaluado por el investigador: % pacientes con éxito: GI=55; GC=50; P=0,335 Duración total tratamiento con éxito (días) GI=128±67; GC=119±71; P=0,05	Ratio CDT final/CDT basal: GC=0,802±0,042 GI=0,733±0,042 P=0,059 Ratio GGT final/GGT basal: GC=0,496±0,04 GI=0,415±0,04 P=0,024	Razón GI (n=141) GC (n=147) Eventos adversos 2 1 Enfermedad concurrente 1 3 Pérdida seguimiento 21 27 Recaída grave 4 7 Violación protocolo 9 7 Renuncia a continuar 5 10 Pérdida cumplimiento 3 2 Retirada 45 57 Cumplimiento 96 90		Acamprosato puede ser utilizado desde el comienzo de la fase de retirada sin ninguna interacción desfavorable con la medicación del SAA, a pesar que el diseño de este estudio no permite concluir si es mejor esta opción que comenzar tras la desintoxicación.	

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
		Éxito evaluado por el paciente: % pacientes con éxito: GI=62; GC=51; P=0,044 Duración total tratamiento con éxito (días) GI=136±63; GC=123±67; P=0,01		Adherencia: En el 62% que completaron el estudio, el n.º medio de comprimidos tomados por día fue 5,49 en GC y 5,87 en GI.	
Ladewig ³² , 1993	Abstinencia continua (n) GI GC p 12 7 ns CAD (días) GI GC p 122 78 0,039	No consta.	No consta.	Cumplimiento: Total=66%	Acamprosato muestra eficacia sobre placebo. El número de recaídas en el grupo de intervención fue significativamente menor durante el primer mes.
Lhuintre ³⁵ , 1990	No consta.	Escala de Covi: La puntuación de ansiedad disminuyó en los 2 grupos, pero más en GI que en GC (p=0,08). Autoevaluación de apetencia por alcohol (VAS): GI=15,3±21,2 mm GC=18,4±22,4 mm P=0,19, NS	GGT: Valores 32% más bajos en GI que en GC (p<0,016). ASAT, VCM, Alcohol en sangre: NS.	Cumplimiento: Total=62,6% GI=175 pacientes GC=181 pacientes Retirada: No hay diferencias en n.º y causa entre los grupos.	Acamprosato disminuye más que el placebo los signos biológicos y clínicos de alcoholización en alcohólicos desintoxicados.
Paille ⁴⁹ , 1995	Abstinencia continua (n) Mes GI GII GC P 12 34 33 19 0,096 18 20 25 16 0,26 CAD (días) (tras seguimiento) GI=198±133 (p=0,055) GII=223±134 (p=0,0005) GC=173±126	Craving: Única diferencia significativa a los 3 meses: no sufren craving 40% en GC frente 59,4% en GII.	GGT, VCM: Valores normales NS. El % de sujetos con niveles de GGT dentro del intervalo normal significativamente mayor en GI que en GC a los 6 meses (42,8% versus 29,4%, p=0,011) y 12 meses	Cumplimiento (n): Mes GI GII GC P 12 85 90 62 0,005 18 70 74 53 0,034 Retirada (n): Final estudio (mes 18): Razón GI GII GC P Efectos adversos/enfermedad 16 12 15 0,82	Relación dosis-respuesta. Se confirma la efectividad y seguridad del acamprosato en el manejo de alcohólicos.

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																																																																																
	Tiempo hasta primera recaída (días) GI=135±189 GII=153±197 GC=102±165 Diferencias entre grupos NS, análisis global (p=0,032).		(35,3% versus 21,5%, P=0,015), lo mismo que en niveles de alcohol en sangre y ASAT. Diferencias entre grupos para ALAT y VCM estadísticamente significativas sólo a los 6 meses.	<table><tr><td>Razón</td><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td><td>P</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>27</td><td>28</td><td>28</td><td>0,87</td></tr><tr><td>Renuncia tratamiento/incumplimiento</td><td>17</td><td>16</td><td>27</td><td>0,10</td></tr><tr><td>Muerte</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>0,99</td></tr><tr><td>Razones externas/accidente/embarazo</td><td>5</td><td>3</td><td>2</td><td>0,55</td></tr><tr><td>Prescripción no permitida</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>0,01</td></tr></table>	Razón	GI	GII	GC	P	Pérdida seguimiento	27	28	28	0,87	Renuncia tratamiento/incumplimiento	17	16	27	0,10	Muerte	2	2	2	0,99	Razones externas/accidente/embarazo	5	3	2	0,55	Prescripción no permitida	0	0	4	0,01																																																																																			
Razón	GI	GII	GC	P																																																																																																																	
Pérdida seguimiento	27	28	28	0,87																																																																																																																	
Renuncia tratamiento/incumplimiento	17	16	27	0,10																																																																																																																	
Muerte	2	2	2	0,99																																																																																																																	
Razones externas/accidente/embarazo	5	3	2	0,55																																																																																																																	
Prescripción no permitida	0	0	4	0,01																																																																																																																	
Pelc ⁵⁰ , 1997	<table><tr><td colspan="4">Abstinencia continua (n)</td></tr><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td><td>P</td></tr><tr><td>26</td><td>26</td><td>9</td><td><0,001</td></tr></table> <table><tr><td colspan="4">CAD (días)</td></tr><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td><td>P</td></tr><tr><td>52±5</td><td>56,6±4</td><td>34±4</td><td>NS</td></tr></table> <table><tr><td colspan="4">Tiempo hasta 1.ª recaída (días)</td></tr><tr><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td><td></td></tr><tr><td>55,5</td><td>56,3</td><td>15</td><td></td></tr></table> Comparación global, <0,001; GC vs. GI, <0,002; GC vs. GII, <0,001, NS entre 2 grupos activos.	Abstinencia continua (n)				GI	GII	GC	P	26	26	9	<0,001	CAD (días)				GI	GII	GC	P	52±5	56,6±4	34±4	NS	Tiempo hasta 1.ª recaída (días)				GI	GII	GC		55,5	56,3	15		GCI: <table><tr><td>Día</td><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td><td>P</td></tr><tr><td>8</td><td>51</td><td>48</td><td>32</td><td>NS</td></tr><tr><td>15</td><td>52</td><td>60</td><td>45</td><td><0,05</td></tr><tr><td>30</td><td>44</td><td>65</td><td>40</td><td><0,001</td></tr><tr><td>45</td><td>44</td><td>62</td><td>35</td><td><0,01</td></tr><tr><td>60</td><td>43</td><td>57</td><td>31</td><td><0,002</td></tr><tr><td>75</td><td>37</td><td>59</td><td>29</td><td><0,001</td></tr><tr><td>90</td><td>38</td><td>56</td><td>24</td><td><0,001</td></tr></table> Resultados=% Dependencia psicológica: Ningún deseo de alcohol: GI=57%; GII=58%; GC=31% Deseo irresistible dirigido a la búsqueda compulsiva de alcohol: GI=13%; GII=11%; GC=22% Día 90 (p<0,03) Escalas depresión y ansiedad: NS.	Día	GI	GII	GC	P	8	51	48	32	NS	15	52	60	45	<0,05	30	44	65	40	<0,001	45	44	62	35	<0,01	60	43	57	31	<0,002	75	37	59	29	<0,001	90	38	56	24	<0,001	GGT, ASAT: Valores significativamente menores en grupos de acamprosato. ALAT, VCM: Valores menores en grupos de acamprosato. NS.	Adherencia: Buen cumplimiento, más del 95% de los comprimidos no fueron devueltos a los centros de investigación. Cumplimiento: 119 pacientes completaron el estudio: GI=44 GII=43 GC=32 Retirada: <table><tr><td>Razón</td><td>GI</td><td>GII</td><td>GC</td></tr><tr><td>Efecto adverso grave</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Enfermedad concurrente</td><td>2</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>Recaída grave</td><td>6</td><td>9</td><td>10</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>6</td><td>6</td><td>15</td></tr><tr><td>Violación protocolo</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Negativa del paciente a continuar</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Incumplimiento</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total retiradas</td><td>19</td><td>20</td><td>30</td></tr></table>	Razón	GI	GII	GC	Efecto adverso grave	2	1	1	Enfermedad concurrente	2	1	3	Recaída grave	6	9	10	Pérdida seguimiento	6	6	15	Violación protocolo	1			Negativa del paciente a continuar	1	1	1	Incumplimiento	1			Total retiradas	19	20	30	Acamprosato parece ser un agente farmacológico efectivo en el tratamiento de alcohólicos desintoxicados, pero sólo tiene sentido si es organizado un programa de seguimiento acertado. Se observó una tendencia hacia mejores resultados en los sujetos tratados con la mayor dosis de acamprosato. La diferencia entre ambas dosis no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.
Abstinencia continua (n)																																																																																																																					
GI	GII	GC	P																																																																																																																		
26	26	9	<0,001																																																																																																																		
CAD (días)																																																																																																																					
GI	GII	GC	P																																																																																																																		
52±5	56,6±4	34±4	NS																																																																																																																		
Tiempo hasta 1.ª recaída (días)																																																																																																																					
GI	GII	GC																																																																																																																			
55,5	56,3	15																																																																																																																			
Día	GI	GII	GC	P																																																																																																																	
8	51	48	32	NS																																																																																																																	
15	52	60	45	<0,05																																																																																																																	
30	44	65	40	<0,001																																																																																																																	
45	44	62	35	<0,01																																																																																																																	
60	43	57	31	<0,002																																																																																																																	
75	37	59	29	<0,001																																																																																																																	
90	38	56	24	<0,001																																																																																																																	
Razón	GI	GII	GC																																																																																																																		
Efecto adverso grave	2	1	1																																																																																																																		
Enfermedad concurrente	2	1	3																																																																																																																		
Recaída grave	6	9	10																																																																																																																		
Pérdida seguimiento	6	6	15																																																																																																																		
Violación protocolo	1																																																																																																																				
Negativa del paciente a continuar	1	1	1																																																																																																																		
Incumplimiento	1																																																																																																																				
Total retiradas	19	20	30																																																																																																																		
Poldrugo ⁵⁴ , 1997	<table><tr><td colspan="3">Abstinencia mes 6 (n)</td></tr><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>59</td><td>40</td><td>0,035</td></tr></table>	Abstinencia mes 6 (n)			GI	GC	p	59	40	0,035	Craving: NS.	GGT: Valor menor 1,3 veces límite superior normal a los 6 meses: GI=48 GC=26 P=0,0017	<table><tr><td></td><td colspan="2">Tratamiento</td><td colspan="2">Seguimiento</td></tr><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td></td><td>N=122</td><td>N=124</td><td>N=65</td><td>N=47</td></tr><tr><td>Cumplimiento</td><td>65*</td><td>47</td><td>60</td><td>41</td></tr><tr><td>Retirada</td><td>57*</td><td>77</td><td>5</td><td>6</td></tr></table>		Tratamiento		Seguimiento			GI	GC	GI	GC		N=122	N=124	N=65	N=47	Cumplimiento	65*	47	60	41	Retirada	57*	77	5	6	Acamprosato puede ser un componente farmacológico útil para el tratamiento a largo plazo de la dependencia alcohólica																																																																														
Abstinencia mes 6 (n)																																																																																																																					
GI	GC	p																																																																																																																			
59	40	0,035																																																																																																																			
	Tratamiento		Seguimiento																																																																																																																		
	GI	GC	GI	GC																																																																																																																	
	N=122	N=124	N=65	N=47																																																																																																																	
Cumplimiento	65*	47	60	41																																																																																																																	
Retirada	57*	77	5	6																																																																																																																	

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
	<p>Abstinencia mes 12 (n)</p> <p>GI GC p</p> <p>53 37 0,050</p> <p>CAD mes 6 (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>99±80 70±74 0,004</p> <p>CAD mes 12 (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>168±151 120±147 0,014</p> <p>Tiempo hasta 1.ª recaída (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>150,5 60,9 0,0004</p>			<p>Razón recaída grave 20 29 2 4</p> <p>Incumplimiento 11 7</p> <p>Renuncia a continuar 10 16 3 1</p> <p>Enfermedad concurrente 8 8</p> <p>Pérdida seguimiento 4 5 0 1</p> <p>Efectos adversos 2 8</p> <p>Violación protocolo 1 4</p> <p>Muerte 1 0</p> <p>* p<0,05 (diferencia entre grupos).</p> <p>Cumplimiento a los 12 meses: GI=49,1%; GC=33,8%</p>	aplicado en un programa de rehabilitación.
Roussaux ⁵⁵ , 1996	<p>Abstinencia continua (n)</p> <p>GI GC</p> <p>18 21</p> <p>Recaída</p> <p>GI=48% al primer mes 71% al tercer mes</p> <p>GC=48% al primer mes 67% al tercer mes</p> <p>p=no significativa</p>	<p>Craving:</p> <p>GI: Principio=0,20 Final=1,75</p> <p>GC: Principio=0,05 Final=1,67</p> <p>p=no consta</p>	<p>GGT (U/L):</p> <p>Día 0: GI=52±43 GC=18±18,5</p> <p>Día 90: GI=42±38 GC=36±29 P=no consta</p> <p>VCM (f/L):</p> <p>Día 0: GI=98±8 GC=98±7</p> <p>Día 90: GI=94±5,5 GC=97±4,5 P=no consta</p>	<p>Cumplimiento:</p> <p>GI=44 sujetos GC=46 sujetos</p>	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Este resultado negativo podría ser explicado por la gravedad de la patología en esta población de alcohólicos hospitalizados.

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios
Sass ⁵⁷ , 1996	<p>Abstinencia continua tratamiento (n)</p> <p>GI GC p</p> <p>61 34 0,005</p> <p>Abstinencia continua seguimiento (n)</p> <p>GI GC p</p> <p>54 23 0,003</p> <p>CAD 12 meses (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>225±137 162±132 0,001</p> <p>CAD 24 meses (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>387±280 251±245 <0,001</p> <p>Tiempo hasta 1.ª recaída (días)</p> <p>GI GC p</p> <p>165±144 112±126,5 0,005</p>	<p>Craving (a 12 meses):</p> <p>GI=65,3±41,6 mm (n=78)</p> <p>GC=70,6±38,5 mm (n=54)</p> <p>NS</p>	<p>A 12 meses:</p> <p>GGT (U/L):</p> <p>GI=26±32</p> <p>GC=49±75</p> <p>P=NS</p> <p>CDT (U/L):</p> <p>GI=13±11</p> <p>GC=21±19</p> <p>P=0,1</p> <p>VCM (fl):</p> <p>GI=91±5</p> <p>GC=92±6</p> <p>P=0,25</p>	<p>Período tratamiento:</p> <p>Razón GI GC</p> <p>Efecto adverso grave 2 1</p> <p>Enfermedad concurrente 0 1</p> <p>Muerte 2 1</p> <p>Rehospitalización por recaída 7 5</p> <p>No disponible para seguimiento 26 28</p> <p>No dispuesto a continuar* 20 45</p> <p>Total retirada** 57 81</p> <p>Cumplimiento 79 55</p> <p>Total 136 136</p> <p>* Significativo.</p> <p>** p=0,01.</p> <p>Período seguimiento:</p> <p>GI (n=79) GC (n=55)</p> <p>Retirada 13 17</p> <p>Cumplimiento 66 38</p> <p>Adherencia: Los análisis de orina mostraron presencia de acamprosato en el 82% de los pacientes abstinentes y en el 67% de los pacientes que sufrieron recaídas. El recuento de comprimidos devueltos mostró sólo del 3 al 6% de cajas con más comprimidos devueltos que lo esperado según la dosis prescrita, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.</p>	<p>Acamprosato es una ayuda segura y efectiva en el tratamiento de pacientes alcohólico-dependientes y en el mantenimiento de la abstinencia en dichos pacientes durante 2 años.</p> <p>Limitaciones:</p> <p>N.º pacientes por centro no igual.</p> <p>No aleatorización de psicoterapia entre centros.</p>
Tempesta ⁶⁴ , 2000	<p>Abstinencia continua 6 meses (n)</p> <p>GI GC p</p> <p>79 55 (33) <0,01</p> <p>Abstinencia continua 9 meses (n)</p> <p>GI GC p</p> <p>62 (38) 48 (29)</p>	<p>NS.</p> <p>No se muestran los datos.</p>	<p>No consta.</p>	<p>Adherencia:</p> <p>N.º medio de comprimidos devueltos:</p> <p>8,8±18,5; 11,7±22,3</p> <p>Cumplimiento:</p> <p>6,9%; 84,5%</p> <p>Cumplimiento: El 75% completaron el tratamiento:</p> <p>GI=124</p> <p>GC=122</p>	<p>El tratamiento con acamprosato tras 180 días fue consistentemente más efectivo que el placebo en el mantenimiento de la abstinencia y en la disminución de la gravedad de la recaída.</p>

Tabla 2 (Continuación)

Autor	Abstinencia/Recaída	Otras	Marcadores biológicos	Cumplimiento/Pérdidas	Comentarios																																																																					
	<div>CAD 6 meses (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>110±77</td><td>89±77</td><td>0,016</td></tr></table> <div>CAD 9 meses (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>155±114</td><td>127±115</td><td>0,028</td></tr></table> <div>Tiempo hasta 1.ª recaída (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>135</td><td>58</td><td><0,01</td></tr></table>	GI	GC	p	110±77	89±77	0,016	GI	GC	p	155±114	127±115	0,028	GI	GC	p	135	58	<0,01			<div>Retirada (n):</div> <table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td><td>Total</td></tr><tr><td>Efectos adversos</td><td>2</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>Rehospitalización por recaída grave</td><td>11</td><td>11</td><td>22</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>16</td><td>15</td><td>31</td></tr><tr><td>Renuncia del paciente o incapacidad para continuar</td><td>9</td><td>16</td><td>25</td></tr><tr><td>Mal cumplimiento</td><td>2</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Subtotal de retiradas</td><td>40</td><td>44</td><td>84</td></tr></table>		GI	GC	Total	Efectos adversos	2	0	2	Rehospitalización por recaída grave	11	11	22	Pérdida seguimiento	16	15	31	Renuncia del paciente o incapacidad para continuar	9	16	25	Mal cumplimiento	2	2	4	Subtotal de retiradas	40	44	84	La cantidad de consumo fue significativamente menor en todas las evaluaciones, excepto en los días 90 y 120, y la frecuencia en todas excepto en el día 120. Diferencias entre grupos estadísticamente significativas hasta final tratamiento, no en período seguimiento.																							
GI	GC	p																																																																								
110±77	89±77	0,016																																																																								
GI	GC	p																																																																								
155±114	127±115	0,028																																																																								
GI	GC	p																																																																								
135	58	<0,01																																																																								
	GI	GC	Total																																																																							
Efectos adversos	2	0	2																																																																							
Rehospitalización por recaída grave	11	11	22																																																																							
Pérdida seguimiento	16	15	31																																																																							
Renuncia del paciente o incapacidad para continuar	9	16	25																																																																							
Mal cumplimiento	2	2	4																																																																							
Subtotal de retiradas	40	44	84																																																																							
Whitworth ⁶⁹ , 1996	<div>Abstinencia continua 12 meses (n)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>41</td><td>16</td><td>0,007</td></tr></table> <div>Abstinencia continua 24 meses (n)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>27</td><td>11</td><td><0,05</td></tr></table> <div>CAD 12 meses (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>139±137,5</td><td>104±119</td><td>0,012</td></tr></table> <div>CAD 24 meses (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>230±259</td><td>183±235</td><td>0,039</td></tr></table> <div>Tiempo hasta 1.ª recaída (días)</div> <table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>55</td><td>43</td><td><0,05</td></tr></table>	GI	GC	p	41	16	0,007	GI	GC	p	27	11	<0,05	GI	GC	p	139±137,5	104±119	0,012	GI	GC	p	230±259	183±235	0,039	GI	GC	p	55	43	<0,05	No se encuentran diferencias entre los grupos en la cantidad y frecuencia de bebida, dependencia física y psicológica, adaptación psicosocial, asistencia a Alcohólicos Anónimos y puntuaciones de depresión de Hamilton.	No consta.	<div>Cumplimiento:</div> <div>Tratamiento: 179</div> <div>GI=94</div> <div>GC=85</div> <div>Seguimiento: 148</div> <div>GI=79</div> <div>GC=69</div> <div>Retirada:</div> <div>Tratamiento:</div> <table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Razón</td><td>(n=129)</td><td>(n=139)</td></tr><tr><td>Recaída</td><td>52</td><td>52</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>33</td><td>36</td></tr><tr><td>Renuncia a continuar</td><td>31</td><td>32</td></tr><tr><td>Enfermedad concurrente</td><td>5</td><td>11</td></tr><tr><td>Efecto adverso grave</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>Incumplimiento</td><td>0</td><td>3</td></tr><tr><td>Muerte</td><td>2</td><td></td></tr></table> <div>Seguimiento:</div> <div>Razón</div> <table><tr><td></td><td>GI</td><td>GC</td></tr><tr><td>Recaída</td><td>58</td><td>56</td></tr><tr><td>Pérdida seguimiento</td><td>36</td><td>39</td></tr><tr><td>Renuncia a continuar</td><td>37</td><td>37</td></tr></table>		GI	GC	Razón	(n=129)	(n=139)	Recaída	52	52	Pérdida seguimiento	33	36	Renuncia a continuar	31	32	Enfermedad concurrente	5	11	Efecto adverso grave	6	4	Incumplimiento	0	3	Muerte	2			GI	GC	Recaída	58	56	Pérdida seguimiento	36	39	Renuncia a continuar	37	37	Acamprosato es efectivo y seguro para el tratamiento de pacientes dependientes de alcohol junto a programas de tratamiento conductual y psicosocial.
GI	GC	p																																																																								
41	16	0,007																																																																								
GI	GC	p																																																																								
27	11	<0,05																																																																								
GI	GC	p																																																																								
139±137,5	104±119	0,012																																																																								
GI	GC	p																																																																								
230±259	183±235	0,039																																																																								
GI	GC	p																																																																								
55	43	<0,05																																																																								
	GI	GC																																																																								
Razón	(n=129)	(n=139)																																																																								
Recaída	52	52																																																																								
Pérdida seguimiento	33	36																																																																								
Renuncia a continuar	31	32																																																																								
Enfermedad concurrente	5	11																																																																								
Efecto adverso grave	6	4																																																																								
Incumplimiento	0	3																																																																								
Muerte	2																																																																									
	GI	GC																																																																								
Recaída	58	56																																																																								
Pérdida seguimiento	36	39																																																																								
Renuncia a continuar	37	37																																																																								

Tabla 3
Efectos adversos

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros	Graves	Comentarios									
Besson ⁹	GI=55 GC=55	<table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>17</td><td>4</td></tr><tr><td>Estreñimiento</td><td>2</td><td>12</td></tr></table> 0,003 0,003	GI	GC	p	Diarrea	17	4	Estreñimiento	2	12				No se observan signos de interacción entre acamprosato y disulfiram. Retirada por efectos adversos: GI=0; GC=1. Ocurrieron dos muertes durante el estudio. Un paciente (en acamprosato y disulfiram) se suicidó y el otro (en placebo) falleció por fallo cardíaco relacionado con hipertensión e infarto de miocardio.
GI	GC	p													
Diarrea	17	4													
Estreñimiento	2	12													
Chick ¹²	GI=289 GC=292	Diarrea, náuseas, vómitos: el protocolo permitió una reducción de la dosis diaria total de 6 a 4 comprimidos/día si los síntomas eran angustiosos, esto sucedió en los siguientes casos: GI=11,4%; GC=9,2%.			GI=28% (93 pacientes) GC=29% (83 pacientes)	Retirada por efectos adversos: GI=14 GC=9									
Geerlings ¹⁹	GI=128 GC=134	<table><tr><td>GI</td><td>GC</td><td>p</td></tr><tr><td>Diarrea</td><td>19,5%</td><td>11,5%</td></tr></table> 0,06	GI	GC	p	Diarrea	19,5%	11,5%				Retirada por efectos adversos: GI=7 (5,5%); 3 casos relacionados con la medicación (diarrea, estreñimiento, prurito) y 4 por trastornos sin relación causal conocida relacionada con la medicación (hemorroides, insomnio, parestesia, somnolencia). GC=4 (3%); 3 casos de dolor gástrico y 1 de prurito.			
GI	GC	p													
Diarrea	19,5%	11,5%													

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales				Neuropsiquiátricos				Otros				Graves	Comentarios
Gual ²⁰	GI=141 GC=147	Diarrea, dispepsia, estreñimiento y flatulencia: GI=61 GC=46								Prurito: GI=7; GC=5 N.º pacientes que presentaron al menos un efecto adverso nuevo en el estudio: GI=99; GC=94					No hay interacción entre la medicación de estudio y la medicación de desintoxicación aguda utilizada en las 2 primeras semanas de estudio. Retirada por efectos adversos: GI=2; GC=1.
Ladewig ³²	GI=29 GC=32														Acamprosato causó muy pocos efectos secundarios.
Lhuintre ³⁵	408	Diarrea	GI (%)	GC (%)	p	Trastornos del sueño	GI (%)	GC (%)	p	Generales (%):	GI	GC	p		No hay diferencias en la tolerancia global entre GC y GI.
		Dolor abdominal	13,1	7	0,04	Duración sueño incrementado	16,2	15,9	NS	Parestesia	12,8	10,6	NS		Tres pacientes murieron durante el estudio: uno en GI por fallo cirrótico hepático, y dos en GC, uno por accidente y otro por ictus.
		Gastralgia	5,2	6,0	NS	Sueño ineficiente	8,9	10,8	NS	Músculo-esquelético (%):	GI	GC	p		
		Estreñimiento	13,4	14,4	NS	Despertarse por la noche	13,5	10,1	NS	Lumbago	5,9	10,5	0,07		
		Náuseas	3,7	5,5	NS	Noche en blanco	23,4	25,0	NS	Dolor muscular	5,4	9,7	0,08		
		Vómitos	8,6	8,6	NS	Somnolencia	11,6	9,7	NS	Cardiovasculares (%):	GI	GC	p		Un paciente de GI intentó suicidarse y dos en GC.
			5,3	3,6	NS	Falta de memoria	22,7	18,7	NS	Precordalgia	5,7	3,2	NS		
						Confusión	4,3	1,6	0,08	Palpitaciones	8,5	8,8	NS		
						Vértigo	4,9	9,9	0,05	Dermatológicos (%):	GI	GC	p		
						Debilidad	4,7	5,1	NS	Prurito	10,7	6,8	NS		
						Excitación	23,6	19,1	NS	Sudoración	15,0	16,8	NS		
						Dolor de cabeza	13,7	13,4	NS	Otros	5,7	3,4	NS		
										Respiratorios (%):	GI	GC	p		
										Disnea	14,6	11,6	NS		

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros	Graves	Comentarios
			<div> <div>GI (%)</div> <div>GC (%)</div> <div>p</div> </div> <p>Dificultad de concentración</p> <div> <div>4,0</div> <div>7,9</div> <div>NS</div> </div>	<div> <div>Genitourinario (%):</div> <div>GI GC p</div> <div>Incremento libido 7,5 6,6 NS</div> <div>Disminución libido 15,6 12,9 NS</div> <div>Frigidez, impotencia 10,7 8,8 NS</div> <div>Trastorno menstrual 18,5 13,3 NS</div> <div>Trastorno urinario 5,6 4,9 NS</div> <div>Otros (%):</div> <div>GI GC p</div> <div>Fatiga 16,8 20,7 NS</div> <div>Edema de rodilla 2,7 1,1 NS</div> <div>Intolerancia al frío 11,0 9,1 NS</div> <div>Intolerancia al calor 6,9 5,9 NS</div> <div>Hiporexia 15,1 14,5 ns</div> <div>Sequedad de boca 11,7 15,6 NS</div> <div>Amargor de boca 3,5 6,5 NS</div> <div>Tinnitus 2,4 1,5 NS</div> <div>Trastorno visual 5,5 8,1 NS</div> </div>		
Palié ⁴⁹	GI=361 GC=177	Diarrea: efecto dosis-dependiente con 14 (GI) y 21 (GII) casos ($p<0,01$), se compara con 6 casos en GC. Gastritis, náuseas, ganancia de peso: igual distribución entre los tres grupos.	Dolor de cabeza, vértigo: igual distribución entre los tres grupos.	Prurito, erupción cutánea: igual distribución entre los tres grupos.		6 sujetos fallecieron durante el estudio, pero en ningún caso las causas estuvieron relacionadas con el tratamiento. Retirada por efectos adversos: 33 sujetos.

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros	Graves	Comentarios
						En el GC, 61 sujetos informaron de 129 efectos adversos; en GI, 67 sujetos informaron de 136 efectos adversos, y en GII, 69 sujetos informaron de 190 efectos adversos. La diferencia entre los 3 grupos no fue significativa. Globalmente, la seguridad del acamprosato fue buena.
Pelc ⁵⁰	GI=63 GII=63 GC=62	Diarrea GI GII GC P 43% 48% 39% NS		Incremento de la libido: GI=0 pacientes GII=7 pacientes GC=2 pacientes (p<0,05)		Retirada por efectos adversos: GI=2 GII=1 GC=1
Poldrugo ⁵⁴	GI=122 GC=124		Dolor cabeza: más frecuente GI=4,1%; NS			Retirada por efectos adversos: GC=8; GI=2
Sass ⁵⁷	GI=136 GC=136	Diarrea GI GC 10 11	Dolor de cabeza GI GC Suicidio 7 9 1 1		GI=8: Depresión: 2 Cansancio: 2 Hemorragia gástrica: 1 Malestar abdominal: 1 Infarto de miocardio: 1 Dislocación del hombro: 1 GC=7	Retirada por efectos adversos: GI=2 (1,5%) GC=1 (0,7%)
Tempesta ⁶⁴	GI=164 GC=166	Diarrea GI GC Malestar 3,0% 2,4% epigástrico 1,2% 5,6% NS	Dolor de cabeza GI GC 7,3% 6,6%			Retirada por efectos adversos: GI=2 (1,2%); por edema en extremidades inferiores GC=0

Tabla 3 (Continuación)

Autor	Pacientes evaluables	Gastrointestinales	Neuropsiquiátricos	Otros	Graves	Comentarios
Whitworth ⁶⁹	GI=224 GC=224	Diarrea GI GC p 20,1% 12,1% 0,021				Retirada por efectos adversos graves: GI=6 (2,7%) GC=4 (1,8%)

Anexo III. Estrategia de búsqueda

I. Antagonistas opiáceos

MEDLINE

1. «Alcohol related disorders/all topical subheadings/all age subheadings» (603 referencias)
2. «Alcohol*/therapy/all age subheadings» (7.326 referencias)
3. («narcotic-antagonists/therapeutic use/all subheadings» (1.042 referencias)
4. («narcotic antagonists*/therapeutic use/all subheadings) and («alcohol dependence») and («therapy») (99 referencias)
5. («opioid antagonist» or «narcotic antagonist») and («alcohol*») and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (52 referencias)
6. «opioid antagonist» and «alcohol dependence» and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (24 referencias)
7. ((«opioid antagonist» or «naltrexone» or «nalmefene»)) and «alcohol*» and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (293 referencias)
8. ((«opioid antagonist» or «naltrexone» or «nalmefene»)) and «alcohol dependence» and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (139 referencias)
9. «opioid antagonist» and «alcohol dependence» and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) and (PT=CLINICAL-TRIAL) (14 referencias)
10. «opioid antagonist» and «alcohol dependence» and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) and (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) (12 referencias)
11. ((«opioid antagonist» or «naltrexone» or «nalmefene»)) and «alcohol dependence» and (TG=HUMAN) and (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) and (PY=1990-2002) (41 referencias)

CINAHL

1. (alcoholism drug therapy in MJ) (62 referencias)
2. (alcoholism drug therapy in MJ) and (DT=CLINICAL TRIAL) and (PY=1990-2002) (5 referencias)
3. narcotic-antagonists-therapeutic use in MJ (41 referencias)
4. (narcotic-antagonists-therapeutic use in MJ) and (DT=CLINICAL TRIAL) and (PY=1990-2002) (3 referencias)
5. «naltrexone» «and alcohol dependence» (40 referencias)
6. «naltrexone» «and alcohol dependence» and (DT=CLINICAL TRIAL) and (PY=1990-2002) (2 referencias)
7. «nalmefene» and alcohol dependence (7 referencias)
8. «nalmefene» and «alcohol dependence» and (DT=CLINICAL TRIAL) and (PY=1990-2002) (0 referencias)

EMBASE

1. «alcohol dependence» (603 referencias)
2. «alcohol dependence» and ((therapy) or (treatment)) (342 referencias)
3. «alcohol dependence» and ((therapy) or (treatment)) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (119 referencias)
4. «dependency-drug-therapy» (31 referencias)
5. «alcohol-dependence» (12 referencias)
6. «naltrexone-clinical trial» (32 referencias)
7. ((narcotic antagonists) or (opioid antagonists)) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) 11 referencias
8. «alcohol dependence» and ((therapy) or (treatment)) and naltrexone and (PT=JOURNAL ARTICLE) and (PY=1990-2002) (9 referencias)
9. «Nalmefene-clinical-trial» (6 referencias)
10. «alcohol dependence» and ((therapy) or (treatment)) and nalmefene and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (1 referencia)

2. Acamprosato

MEDLINE

- #1 (acamprosate) and (alcohol*) and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (99 referencias)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence) and (TG=HUMAN) and (PY=1990-2002) (36 referencias)
- #3 (acamprosate) and (alcohol*) and (TG=HUMAN) and (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) and (PY=1990-2002) (22 referencias)
- #4 (acamprosate) and (alcohol* dependence) and (TG=HUMAN) and (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) and (PY=1990-2002) (9 referencias)
- #5 (acamprosate) and (alcohol*) and (TG=HUMAN) and (PT=CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) and (PY=1990-2002) (3 referencias)
- #6 (acamprosate) and (alcohol* dependence) and (TG=HUMAN) and (PT=CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) and (PY=1990-2002) (2 referencias)

CINAHL

- #1 (acamprosate) and (alcohol*) and (PY=1990-2002) (12 referencias)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence) and (PY=1990-2002) (8 referencias)
- #3 (acamprosate) and (alcohol*) and (clinical trial) and (PY=1990-2002) (1 referencia)
- #4 (acamprosate) and (alcohol*) and (randomised controlled trial) and (PY=1990-2002) (1 referencia)

EMBASE

- #1 (acamprosate) and (alcohol*) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (23 referencias)
- #2 (acamprosate) and (alcohol* dependence) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (4 referencias)
- #3 (acamprosate) and (alcohol*) and (clinical trial) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (5 referencias)
- #4 (acamprosate) and (alcohol*) and (randomised controlled trial) and (DT=ARTICLE) and (PY=1990-2002) (3 referencias)



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

<http://www.isciii.es/aets>

PVP 9,00 euros